

SCHALTBARE SUPRAMOLEKULARE NANOSTRUKTUREN

*Einflüsse externer Stimuli auf das
Aggregationsverhalten von
supramolekularen Strukturen*

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

vorgelegt von

M. Tassilo Fenske

geboren in Marktheidenfeld

Institut für Organische Chemie
Universität Duisburg-Essen

2011

Die vorliegende Arbeit wurde von März 2008 bis November 2011 in den Instituten für Organische Chemie der Universitäten Würzburg und Duisburg-Essen unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Carsten Schmuck angefertigt.

Ich erkläre hiermit des Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir bezeichneten Quellen und Hilfsmittel bedient habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt beziehungsweise die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Essen, Januar 2012

M. Tassilo Fenske

Gutachter: Prof. Dr. Carsten Schmuck

Prof. Dr. Matthias Eppler

Prüfungsvorsitzender: PD Dr. Nils Hartmann

Tag der Disputation: 25. Mai 2012

DANKSAGUNG

Bei dem Gelingen dieser Doktorarbeit haben viele Menschen entscheidend mitgewirkt. Bevor ich den Leser in die Tiefen der supramolekularen Chemie entführe, möchte ich mich im Folgenden bei all diesen Leuten bedanken, denn ohne sie wäre diese Arbeit sehr viel dünner ausgefallen.

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Carsten Schmuck, der es mir ermöglicht hat mich in der supramolekularen Chemie auszutoben. Durch die große gestalterische Freiheit konnte ich viele meiner Ideen erfolgreich umsetzen. Dank der stets offenen Türe kamen sehr viele konstruktive Gespräche zustande und durch die unzähligen positiven Anregungen wurden viele der Ergebnisse erst ermöglicht. Ich habe erstaunlich viel vor allem über mich selber gelernt. Auch hierfür will ich mich ausdrücklich bedanken.

Ein weiterer Dank gilt natürlich der gesamten analytischen Abteilung der Universität Essen. Hierbei haben mir Heinz Bandmann und Dr. Torsten Schaller sowohl bei der Durchführung als auch bei den Auswertungen der 1D und 2D-NMR-Spektren geholfen. Werner Karow sind alle Massenspektren zu verdanken. Großer Dank auch an Manfred Zähres, der sämtliche DOSY-NMR-Messungen durchgeführt hat.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kooperationspartnern. Durch sie konnte ich nicht nur viele aufschlussreiche Bilder in meine Arbeit integrieren, sondern auch essentielle Informationen und Tipps erhalten:

- Prof. Dr. Matthias Eppler für die Ermöglichung der SEM und TEM-Aufnahmen. Hierbei möchte ich mich vor allem bei Smail Boukercha für die SEM- und bei Dr. Wolfgang Meyer-Zaika für die TEM-Messungen bedanken.
- PD Dr. Andrey Turchanin gilt mein Dank für die SHIM-Aufnahmen.
- Bei Dr. Ivo Piantanida möchte ich mich für die CD-Messungen, aber vor allem auch für die netten Gespräche bedanken.

Da ein entscheidender Faktor meiner Doktorarbeit mit Labortätigkeiten verbunden war, will ich mich natürlich bei allen Auszubildenden, Bachelor- und Vertiefungsstudenten für ihren Einsatz und Beitrag bedanken. Und natürlich auch bei meinen Laborkollegen, die mir sowohl bei den Synthesen, als auch bei den geschätzten 25 letzten Säulen immer zur Seite standen: Dr. Christian Urban, Fabian Rodler, Dr. Hannes Kuchelmeister, Dr. Michael

Merschky, Dr. Peter Wich, Pia Mereu, Qian-Qian Jiang, Sandra Junghänel und Tobias Grees.

Für die Durchsicht des schriftlichen Teils meiner Doktorarbeit möchte ich mich bei Dr. Karsten Klemm, Dr. Hans-Gert Korth, Dr. Hannes Kuchelmeister und Sebastian Langolf bedanken.

A special thanks goes to the buddies of <http://wirmachenwasmitmedien.de> with whom I had the pleasure to be their Negro.

Mitunter der größte Dank gehört meiner Familie, die mich während meines gesamten Studiums immer unterstützt hat. Ich komme immer gerne bei euch vorbei, um mal eben frische Luft zu schnappen.

Abschließend will ich mich bei Judith dafür bedanken, dass wir uns nicht über Chemie unterhalten haben. Vielen Dank, dass du immer für mich da bist und mir auch immer wieder zeigst, dass es bei weitem noch andere Dinge als die Arbeit gibt. Ohne deine Unterstützung wäre ich wohl nicht so weit gekommen.

N. INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG.....	1
II. ZIELSETZUNG	5
III. GRUNDLAGEN	11
3.1 MECHANISMEN DER SUPRAMOLEKULAREN AGGREGATION	11
3.1.1 ISODESMISCHE SUPRAMOLEKULARE AGGREGATION.....	13
3.1.2 KOOPERATIVE SUPRAMOLEKULARE AGGREGATION	15
3.1.3 RING-KETTEN-MODELL BEI SUPRAMOLEKULAREN AGGREGATEN	20
3.2 ENTWICKLUNG EINES SCHALTbaren SUPRAMOLEKULAREN BINDUNGSMOTIVES	23
3.3 EINFLÜSSE EXTERNER STIMULI AUF DAS AGGREGATIONSVERHALTEN VON SUPRAMOLEKULAREN OLIGOMEREN.....	30
3.3.1 PHOTOCHEMISCH INDUZIERTe VERÄNDERUNGEN VON AGGREGATEN	31
3.3.2 VARIABLE TEMPERATUREN ALS EXTERNER TRIGGER.....	36
3.3.3 EINFLÜSSE DER KONZENTRATION AUF AGGREGATIONSPROZESSE	40
3.3.4 LÖSEMITTELABHÄNGIGE AGGREGATION VON SUPRAMOLEKULAREN SYSTEMEN	43
3.3.5 STRUKTURELLE VARIATION DURCH DIE ZUGABE VON ZUSÄTZLICHEN ADDITIVEN.....	48
3.3.6 EINFLÜSSE VARIABLER LADUNGEN AUF DAS AGGREGATIONSVERHALTEN	62
IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	75
4.1 KONZEPTIONELLES DESIGN NEUER FUNKTIONALISIRTER ZWITTERIONEN	75
4.2 SYNTHESE DES GRUNDBAUSTEINS 50	80
4.3 UNTERSUCHUNGEN DES EINFLUSSES EINER DIREKT VERBUNDENEN AMIDFUNKTION AUF DAS ZWITTERION 3	83
4.3.1 KONZEPTIONELLES DESIGN DES VERGLEICHZWITTERIONS 62	83
4.3.2 SYNTHESE DES DIMETHYLAMID-ZWITTERIONS 62	85
4.3.3 SPEKTROSKOPISCHER VERGLEICH DER ZWITTERIONEN 3 UND 62	86
4.3.4 MIKROSKOPISCHER VERGLEICH DER ZWITTERIONEN 3 UND 62	88
4.3.5 ZUSAMMENFASSUNG DES VERGLEICHS ZWISCHEN DEN ZWITTERIONEN 3 UND 62	91
4.4 UNTERSUCHUNGEN ZU MONOFUNKTIONALISIERTEN ZWITTERIONEN	92
4.4.1 DESIGN UND ENTWICKLUNG DER MONOVALENTEN ZWITTERIONEN 67–72	92

4.4.2 SYNTHESSE DER MONOVALENTEN ZWITTERIONEN 67–72	97
4.4.3 SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG BEZÜGLICH DES AGGREGATIONSVERHALTEN DER ZWITTERIONEN 67–72	101
4.4.4 MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER ZWITTERIONEN 67–72	123
4.4.5 MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER PH-BEDINGTEN SCHALTBARKEIT DER MONOVALENTEN ZWITTERIONEN 67–72	138
4.5 UNTERSUCHUNGEN VON ALIPHATISCHEN, DIVALENTEN ZWITTERIONEN	151
4.5.1 DESIGN UND ENTWICKLUNG DER ALIPHATISCHEN, DIVALENTEN ZWITTERIONEN	152
4.5.2 SYNTHESSE DER DIVALENTEN, ALIPHATISCHEN ZWITTERIONEN 43 UND 101–103	154
4.5.3 SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER DIVALENTEN SYSTEME 43 UND 101–103	156
4.5.4 MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER DIVALENTEN VERBINDUNGEN 101–103	196
4.6 UNTERSUCHUNGEN VON DIVALENTEN, AROMATISCH-VERBRÜCKTEN ZWITTERIONEN	208
4.6.1 DESIGN UND ENTWICKLUNG DER DIVALENTEN, AROMATISCH-VERBRÜCKTEN ZWITTERIONEN 128–131	209
4.6.2 SYNTHESSE DER DIVALENTEN ZWITTERIONEN 128–131	212
4.6.3 SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER DIVALENTEN, AROMATISCH-VERBRÜCKTEN ZWITTERIONEN 128–131	217
4.6.4 MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER AROMATISCH DIVALENTEN VERBINDUNGEN 130 UND 131	233
V. ZUSAMMENFASSUNG	237
VI. SUMMARY	249
VII. EXPERIMENTALTEIL	259
7.1 ALLGEMEINE INFORMATIONEN ZUR SYNTHESSE	259
7.2 ALLGEMEINE INFORMATIONEN ZUR ANALYSE	260
7.3 SYNTHESSE	263
7.3.1 SYNTHESSE DES GRUNDBAUSTEINS 50	263
7.3.2 SYNTHESSE DES VERGLEICH-ZWITTERIONS 62	266
7.3.3 SYNTHESSE DER MONOVALENTEN ZWITTERIONEN 67–71	270
7.3.4 SYNTHESSE DES NICHT KONJUGIERTEN ZWITTERIONS 72	285
7.3.5 SYNTHESSE DER DIVALENTEN ZWITTERIONEN 43 UND 101–102	292
7.3.6 SYNTHESSE DER DIVALENTEN, AROMATISCH-VERBRÜCKTEN ZWITTERIONEN 128–131	307
IIIX. ANHANG	329

I. EINLEITUNG

Als mit 1907 Bakelit, der erste vollsynthetische Kunststoff, zum Patent angemeldet wurde, konnte die Menschheit wohl nur ahnen welche Bedeutung synthetische Polymere in der heutigen Zeit haben werden.^[1] Künstlich hergestellte Makromoleküle sind aus dem alltäglichen Leben nicht mehr wegzu-denken. Dies ist an der immensen Vielzahl unterschiedlicher Materialien erkennbar, die speziell an ihr jeweiliges Anwendungsgebiet angepasst wurden. So ermöglichen neueste Entwicklungen, dass Kunststoffe in Gebieten zum Einsatz kommen welche noch vor etlichen Jahren unvorstellbar gewesen wären. Beispiele hierfür können unter Anderem bei Polymeren für Zahnfüllungen oder auch bei Klebstoffen für eine unterstützende Wundheilung gefunden werden. Somit ist den Wissenschaftlern der heutigen Zeit die Möglichkeit gegeben worden, Probleme des alltäglichen Lebens durch die Polymerwissenschaft zu minimieren.^[3]



Abb. 1.1 Radio bestehend aus Bakelit. (Reprinted with permission)^[2]

Klassische Polymere werden im Allgemeinen durch eine sich wiederholende kleinste Einheit, den sogenannten Monomeren, aufgebaut. Die Verknüpfung dieser Monomere erfolgt hierbei durch kovalente Bindungen. Weiterhin ist bekannt, dass die Eigenschaften des entstehenden Materials im Wesentlichen durch die sich wiederholenden Einheiten bestimmen werden. Teflon[®] (wiederholende Einheit: $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$) weist zum Beispiel aufgrund der sehr starken C-F Bindung (460 kJ/mol) eine geringe Reaktivität gegenüber anderen Chemikalien auf. Des Weiteren bilden die Polymerketten des Teflon[®] aufgrund der charakteristischen Kohlenstoff-Fluor Bindung nur geringe Wechselwirkung mit anderen Molekülen aus. Dies bewirkt, dass kaum Adhäsionsprozesse stattfinden, was sich in der besonders geringen Reibung des Teflons[®] bemerkbar macht.^[4]

Für die Bindungsbildung in den jeweiligen Polymeren gibt es verschiedene mechanistische Ansätze. Hierbei kommen zum Beispiel die Polykondensierung, radikalische beziehungsweise ionisch induzierte Mechanismen und Substitutionsreaktionen zu Einsatz. Dies kann an dem Beispiel einer Transaminierung bei der Synthese des Perlons[®] **2** veranschaulicht werden (Abbildung 1.2).^[5]

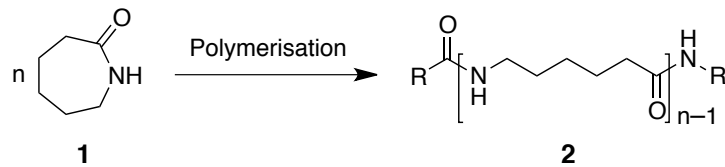


Abb. 1.2 Beispiel der klassischen Polymerisierung von Perlon® 2 durch die Transaminierung von Caprolactam 1.

Diese kovalente Verknüpfung der Monomere geht jedoch auch mit dem Nachteil einher, dass der Prozess der eigentlichen Polymerisierung meist kinetisch kontrolliert ist. Somit ist eine reversible Depolymerisierung nur durch großen synthetischen Aufwand realisierbar. Um Probleme der kinetischen Kontrolle zu minimieren müssen somit aufwändige Verfahren wie Katalysatoren entwickelt werden. Durch die Zugabe solcher Additive können zwar unter Anderem Probleme einer hohen Polydispersität umgangen werden, jedoch bestehen auch wesentliche Nachteile dieser Methode. So werden die resultierenden Materialien einerseits mit diesen Zusatzstoffen konterminiert und andererseits wird hierdurch keine Reversibilität gewährleistet. Dies äußert sich in der Eigenschaft, dass eine mechanisch oder photochemisch ausgelöste Beschädigung des Polymers meist den unwiederbringlichen Verlust der physikalischen Eigenschaften bedeutet. Wie schematisch in Abbildung 1.3 dargestellt führt ein kovalenter Bindungsbruch zwischen zwei monomeren Einheiten zur Ausbildung von zwei neuen isolierten Kettenenden. Aufgrund der kinetisch kontrollierten Polymerisierung ist dieser Prozess irreversibel und somit kommt es zu einer dauerhaften Beschädigung des Materials.

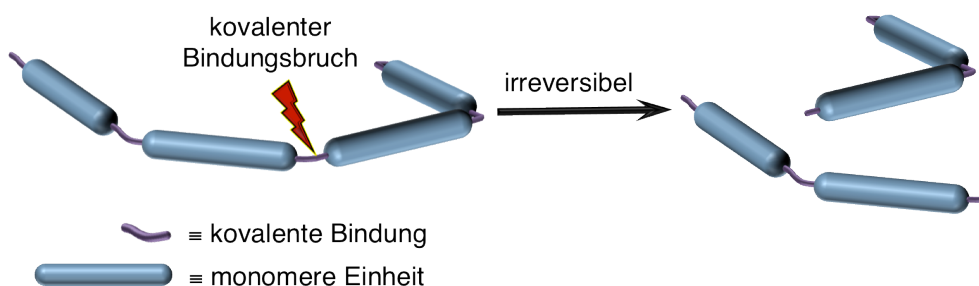


Abb. 1.3 Schematisches Beispiel eines irreversiblen Bindungsbruchs, der bei einem klassischen Polymer eine dauerhafte Beschädigung des Materials bedeutet.

Durch eine reversible Verknüpfung der Monomere besteht jedoch die Möglichkeit, durch eine thermodynamische Kontrolle des Polymerisierungsprozesses einige der zuvor genannten Probleme zu umgehen. So kann zum Beispiel durch unterschiedliche äußere Einflüsse direkt, aber auch nachträglich der Polymerisierungsgrad variiert werden.

Hierdurch können unter anderem Fehlstellen der Kunststoffe minimiert, oder gar beschädigte Polymerketten repariert werden.

Ein Forschungsbereich der Chemie, welcher auf derartige reversible Wechselwirkungen basiert, ist die supramolekulare Chemie. Wegbereiter dieses Forschungszweiges war J.M. Lehn, welcher sie als die Chemie über das Molekül hinaus definierte.^[6] Somit besteht ein bedeutendes Merkmal hierbei darin, dass die chemischen und physikalischen Eigenschaften eines Materials nicht alleine durch die einzelnen Moleküle hervorgerufen werden. Vielmehr muss das gesamte Wechselspiel aller Substanzen untereinander berücksichtigt werden. Wichtig hierbei ist, dass die Konnektivität der Monomere durch nichtkovalente Wechselwirkungen, wie Wasserstoffbrückenbindungen, Dipol-Dipol oder auch van-der-Waals Wechselwirkungen aufgebaut wird. Die Stärke dieser Interaktionen hängt deutlich von ihrem Umfeld, also dem verwendeten Lösemittel oder der Temperatur ab. Somit besteht die Möglichkeit durch äußere Einflüsse diese Bindungen entweder zu verstärken, oder aber wesentlich zu schwächen.

Durch die Verknüpfung der supramolekularen Chemie mit der klassischen Polymerwissenschaft verläuft der zuvor beschriebene Bindungsbruch nicht zwangsläufig irreversibel und der Ausgangszustand des Polymers kann verhältnismäßig einfach wieder hergestellt werden. Dieser reversible Prozess ist schematisch in Abbildung 1.4 dargestellt.

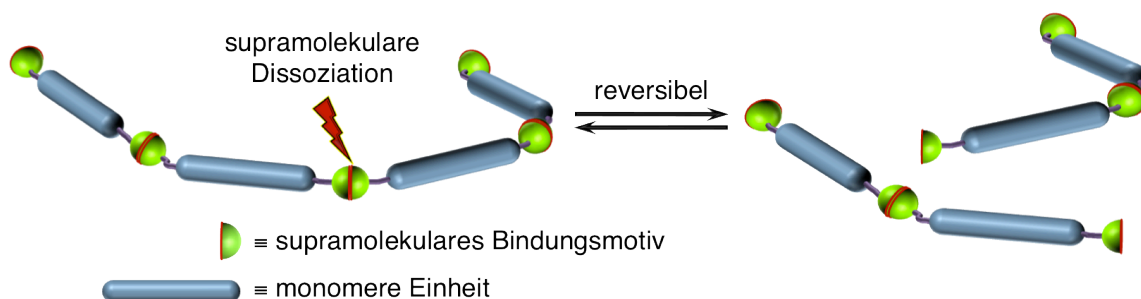


Abb. 1.4 Schematisches Beispiel eines reversiblen Bindungsbruchs, der bei einem supramolekularen Polymer nicht in der dauerhaften Beschädigung des Materials resultiert.

Die charakteristischen Eigenschaften der supramolekularen Chemie ermöglichen es somit, durch äußere Stimulationen direkten Einfluss auf das Polymerisierungs- oder allgemeiner ausgedrückt das Aggregationsverhalten von monomeren Bausteinen zu nehmen. Dies ermöglicht auch die Kombination unterschiedlicher Eigenschaften in ein und dem selben Material, welche durch externe Einflüsse ein bzw. aus geschaltet werden können. Eine breite Vielzahl an Möglichkeiten hat dazu geführt, dass supramolekulare Materialien eine große Aufmerksamkeit in der Biomedizin, aber auch in der allgemeinen Materialwissenschaft erhalten haben.

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung und Synthese von eben solchen supra-molekularen Monomeren, welche aufgrund ihrer Aggregationseigenschaften reversible Oligomere ermöglichen. Anhand dieser Materialien sollen darauf folgend die Prinzipien der externen Einflussnahme auf die jeweiligen Aggregationseigenschaften untersucht werden.

II. ZIELSETZUNG

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von monomeren Bausteinen für supramolekulare Systeme, die durch unterschiedliche Faktoren wie Variationen der Konzentration oder der pH-Werte in ihrem Aggregationsverhalten beeinflusst werden können. Als Grundlage dient das von Schmuck entwickelte Zwitterion **3**, das aufgrund seiner Dimerisierungseigenschaften sehr gut für solche supramolekularen Systeme geeignet ist (Abbildung 2.1).^[7,8] Kennzeichnend für dieses Bindungsmotiv ist, dass lediglich in einem relativ schmalen pH-Bereich (5–7) stabile Dimere nachgewiesen werden können. Dagegen kann unter basischen oder sauren Bedingungen keine Dimerisierung von Verbindung **3** festgestellt werden. Die pH-bedingte Schaltbarkeit ist schematisch in Abbildung 2.1 zusammengefasst. Supramolekulare Systeme, die auf diesem Bindungsmotiv basieren, können folglich sowohl durch die Zugabe von Säure als auch von Base deutlich in ihrer Aggregation beeinflusst werden.

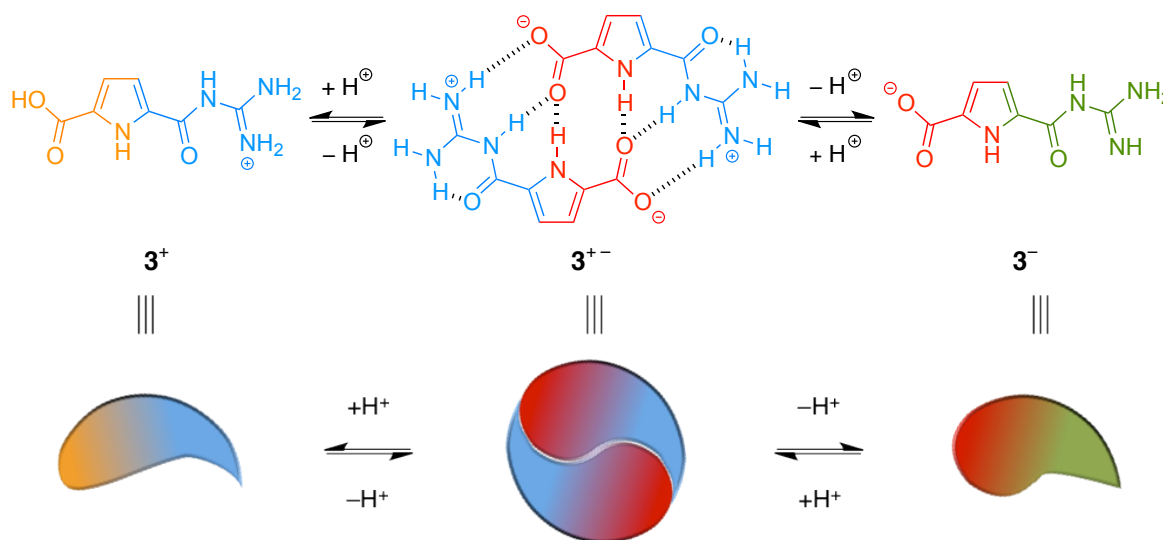


Abb. 2.1 Durch die Zugabe von Säure oder Base kann die Aggregation des Zwitterions **3** wesentlich beeinflusst werden.

Abgesehen von der Dimerisierung weist das Zwitterion **3** keine weitere Aggregation auf, und kann somit als ein punktförmiges oder nulldimensionales Partikel angesehen werden. Durch eine Erweiterung der molekularen Struktur besteht jedoch die Möglichkeit, je nach Beschaffenheit der zusätzlichen Funktionalität, eine n-dimensionale Aggregation zu

erhalten. So sind in der Literatur Beispiele bekannt, bei denen sekundäre Amidfunktionen bei aromatischen Systemen eine eindimensionale, helikale Stäbchenbildung auslösen.^[9-12] Mit diesen Ergebnissen als Grundlage sollte in dieser Arbeit zunächst analysiert werden, ob durch einfache Amidfunktionen bei dem Zwitterions **3** ebenfalls eine eindimensionale Aggregation erzielt werden kann. In diesem Fall sollen die gebildeten Aggregate dahingehend untersucht werden, ob ihre strukturellen Eigenschaften durch unterschiedliche externe Bedingungen (Δc , ΔT , ΔpH ...) beeinflusst werden können.

Durch die Wahl unterschiedlicher sekundärer Amide könnte des Weiteren der sterische Einfluss der peripheren Seitenketten auf das Aggregationsverhalten analysiert werden. Bei den in der Literatur beschriebenen Beispielen wurde je nach strukturellem Aufbau die Entstehung von flachen Scheiben bis hin zu helikalen Stäbchen beobachtet. Auf die einfach funktionalisierten Zwitterionen übertragen könnte die Wahl von unverzweigten Alkylketten die Ausbildung von eindimensionalen, stäbchenförmigen Aggregaten ohne helikalen Charakter bewirken (siehe Abbildung 2.2 rechts). Wird dagegen eine sterisch deutlich anspruchsvollere Seitenkette gewählt, kann dies aufgrund des größeren räumlichen Anspruches eine helikale Orientierung bei der stäbchenartigen Aggregation erzwingen (Abbildung 2.2 links).

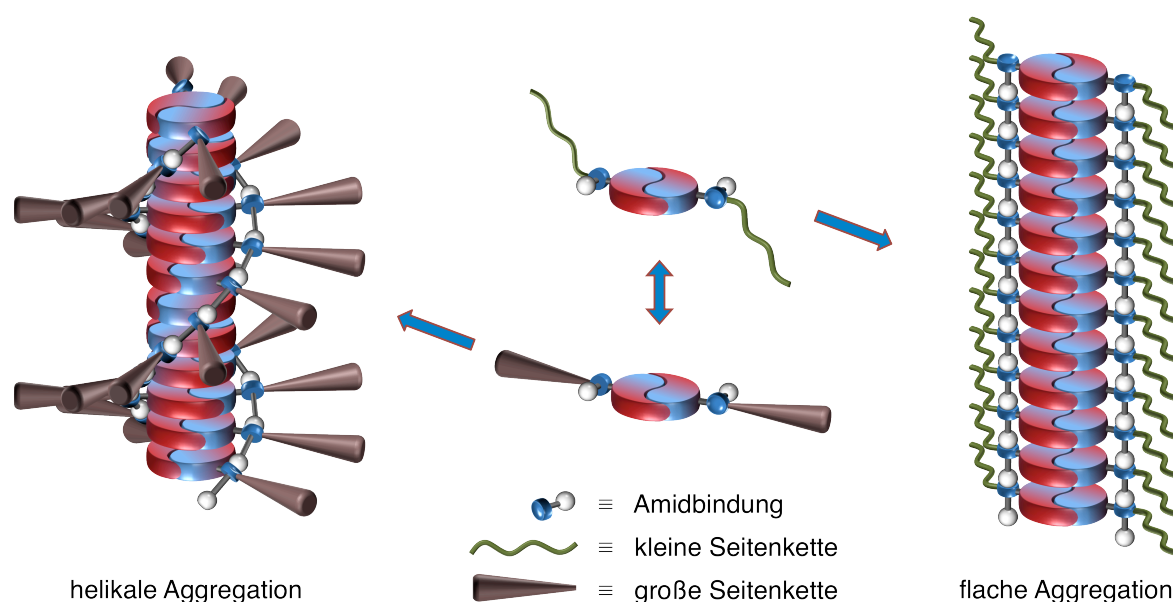


Abb. 2.2 Unterschiede in der räumlichen Ausdehnung der peripheren Seitenketten können einen wesentlichen Einfluss auf die Struktur der gebildeten Aggregate haben. So kann eine sterisch anspruchsvolle Alkylkette eher eine helikale Aggregation bewirken (links), während bei kleinen Seitenketten eher eine bandförmige Struktur bevorzugt wird.

Wie bereits erwähnt ist die Dimerisierungseigenschaft des Zwitterions **3** wesentlich durch die Zugabe von Säure oder Base beeinflussbar. Somit sollte im weiteren Verlauf die Möglichkeit einer pH-Induzierten strukturellen Veränderung ermittelt werden. (Abbildung 2.3).

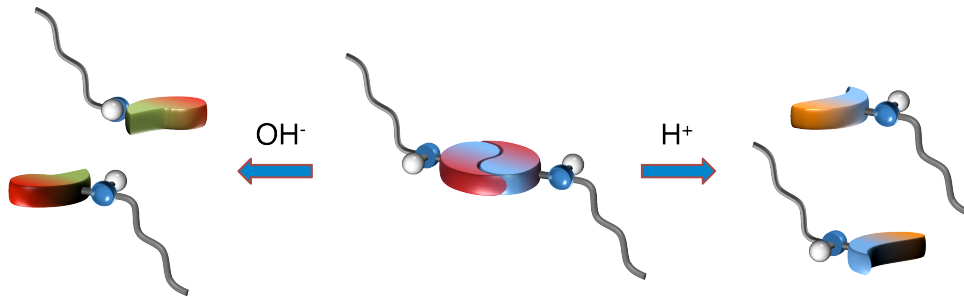


Abb. 2.3 Die Variation der pH-Werte hat nicht nur einen direkten Einfluss auf die Dimerisierung des Zwitterions **3**, sondern sollte folglich auch die Ausbildung neuer Strukturen ermöglichen.

Da die protonierte bzw. deprotonierte Version des Bindungsmotives einem amphiphilen Molekül entspricht, sollte unter diesen Bedingungen eine Struktur detektierbar sein, die bei literaturbekannten Amphiphilen beobachtet werden konnten.^[13,14] Da hierbei, je nach Packungsparameter der betrachteten Moleküle, von Mizellen über Vesikel bis hin zu Schichtstrukturen eine große Varianz an Strukturen möglich ist, sollte zur vollständigen Charakterisierung der Aggregationseigenschaften der Einfluss der unterschiedlichen peripheren Seitenketten auf die jeweiligen Aggregate ermittelt werden.

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit behandelt Systeme, bei denen zwei Zwitterionen mit einer linearen Einheit verbunden sind (Abbildung 2.4 A). Solche Systeme sollten je nach Länge und Flexibilität der Verbrückung cyclische Aggregate ausbilden können. Hierbei stellt sich die Frage der Mindestlänge dieser zentralen Einheit, ab welcher ausgehend von dem Zwitterion **3** dimere Ringstrukturen ermöglicht werden. (Abbildung 2.4 B).

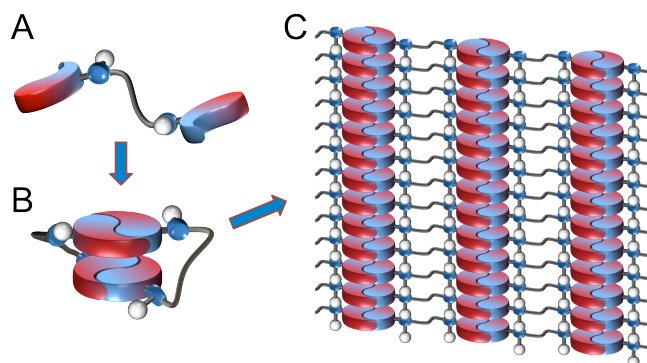


Abb. 2.4 Ein divalentes System, das aus zwei Bindungsmotiven und einem linearen Linker besteht (A), kann zwei unterschiedliche Aggregationen aufweisen. Einerseits sind cyclische Strukturen wie ein cyclisches Dimer (B) denkbar. Daneben könnten jedoch auch zweidimensionale Schichtstruktur (C) durch eine eindimensionale Aggregation ausgebildet werden.

Bei den monovalenten Systemen wird eine eindimensionale Aggregation erwartet (vergleiche Abbildung 2.2). Als logische Weiterführung dieser Überlegung sollte bei den divalenten Verbindungen ermittelt werden, ob zweidimensionale Strukturen in Lösung vorliegen (Abbildung 2.4 C).

Aufgrund der pH-abhängigen Dimerisierung des Bindungsmotives kann des Weiteren bei diesen divalenten Systemen sowohl durch die Zugabe von Säure als auch von Base die Aggregation beeinflusst werden (Abbildung 2.5).

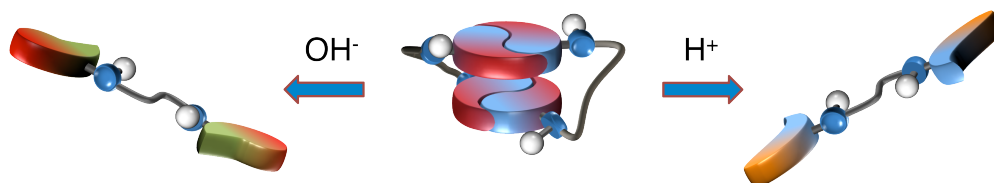


Abb. 2.5 Analog zu den einfach funktionalisierten Verbindungen kann durch die Variation der pH-Werte eine Transformation der zwitterionischen Systeme hin zu Bolaamphiphilen erzwungen werden.

Als Folge der Säure- bzw. Basenzugabe werden die vormals neutralen Systeme in ihre korrespondierende geladene Version überführt, wobei sogenannte Bolaamphiphile generiert werden. Somit sollte durch eine Veränderung der pH-Werte eine Transformation zu Aggregaten wie Vesikel, Nanoröhren oder Schichtstrukturen ermöglicht werden, die bereits bei bekannten Bolaamphiphilen nachgewiesen wurden.^[13,14] Von weiterem Interesse ist hierbei der Einfluss der Länge der verbindenden Einheit auf die Packungsparameter und somit auch direkt auf die Aggregationseigenschaften dieser Moleküle.

Bei der vorherigen Fragestellung sollte die Mindestlänge zwischen zwei Bindungsmotiven ermittelt werden, wodurch cyclische Dimere gebildet werden können. Eine logische Weiterführung dieser Frage besteht somit in der Mindestlänge des Linkers ab der cyclische Monomere existieren (Abbildung 2.6).

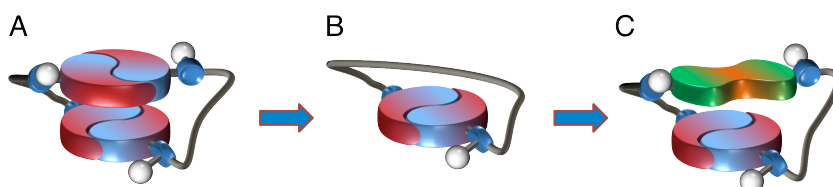


Abb. 2.6 Ausgehend von einem cyclischen Dimer (A) kann die Mindestlänge der verbrückenden Einheit zur Ermöglichung eines cyclischen Monomers auf zwei Wegen ermittelt werden. Zum einen durch eine sukzessive Verlängerung der linearen Alkylkette zwischen den Bindungsstellen (B) oder durch den Austausch eines Bindungsmotives durch eine aromatische Einheit mit ähnlicher räumlicher Ausdehnung (C).

Die Behandlung dieser Fragestellung kann einerseits durch eine sukzessive Verlängerung der verbrückenden Einheit geschehen (Abbildung 2.6 B). Andererseits könnte der Ersatz eines dimeren Bindungsmotives durch ein aromatisches System ebenfalls dazu dienen, die erforderliche Mindestlänge zu ermitteln (Abbildung 2.6 C). Dies sollte die Analyse der gebildeten Aggregate wesentlich vereinfachen, da zusätzliche Wechselwirkungen zwischen dem aromatischen Linker und den dimeren Bindungsmotiven entstehen können. Diese sollten sich durch spektroskopische Messmethoden nachweisen lassen.

III. GRUNDLAGEN

Nachdem in dieser Arbeit die Entwicklung und Analyse von supramolekularen Systemen im Vordergrund stehen, soll in diesem Abschnitt eine Übersicht über die Grundlagen des supramolekularen Oligomer-Designs vorgestellt. Zunächst werden die unterschiedlichen Mechanismen der supramolekularen Aggregation näher erläutern. Darauf folgend wird das konzeptionelle Design von supramolekularen Bindungsmotiven im allgemeinen und dem Guanidiniocarbonyl-Pyrrol-Carboxylat **3** im Besonderen beschrieben. Ein wesentlicher Bestandteil dieses Kapitels beschäftigt sich mit den Möglichkeiten der externen Einflussnahme auf bestehende supramolekulare Nanostrukturen. Diese können reversible Prozesse in Aggregaten bewirken, und somit eine Umorientierung von bestehenden Strukturen auslösen. Somit soll die Grundlage geschaffen werden, um die Entwicklung und Analyse der in dieser Arbeit vorgestellten Systeme nachvollziehen zu können.

3.1 Mechanismen der supramolekularen Aggregation

Herman Staudinger prägte seiner Zeit die Idee, dass Polymere aus langen Ketten bestehend aus sich wiederholender Monomere aufgebaut sind, welche durch kovalente Bindungen miteinander verbunden werden.^[15] Der Mechanismus der eigentlichen Polymerisierung kann hierbei durch verschiedenen Modelle beschrieben werden. Sie lassen sich in verschiedene Gruppen unterteilen, wie zum Beispiel einem gleichmäßigen oder einem stufenweise ablaufenden Mechanismus. Für das Design von größeren Strukturen ist die Aufklärung des Modells der Aggregation, und somit auch ihrer thermodynamischen Stabilität, von entscheidender Wichtigkeit. Schließlich kann hierdurch ermittelt werden, welcher Einfluss auf den Polymerisierungsprozess ausgeübt werden kann.^[16]

Charakteristisch bei klassischen Polymeren ist, wie bereits erwähnt, die kovalente und somit meist irreversible Verknüpfung der monomeren Einheiten. Dies bedeutet dass die Polymerisierungsschritte meist kinetisch kontrolliert verlaufen, da die Potenzialbarrieren der Depolymerisierung wesentlich höher sind als bei den Hinreaktionen. Supramolekulare Strukturen hingegen werden durch reversible nicht-kovalente Wechselwirkungen aufgebaut und somit ist der Aggregationsprozess thermodynamisch kontrolliert. Dies äußert

sich dadurch, dass äußere Einflüsse, wie Unterschiede in der Temperatur oder der Konzentration, direkte Auswirkungen auf den Grad der Aggregation (α) haben. Bei Betrachtung eines linearen supramolekularen Aggregationsprozesses können die Mechanismen in drei Kategorien unterteilt werden:^[17]

- Isodesmisch
- Kooperativ
- Ring-Ketten-Mechanismus

Die Unterschiede dieser drei Mechanismen sind schematisch in Abbildung 3.1.1 dargestellt. Zusätzlich ist anzumerken, dass bei allen Modellen eine Erhöhung der Konzentration den inversen Effekt einer Temperaturerhöhung bewirkt.

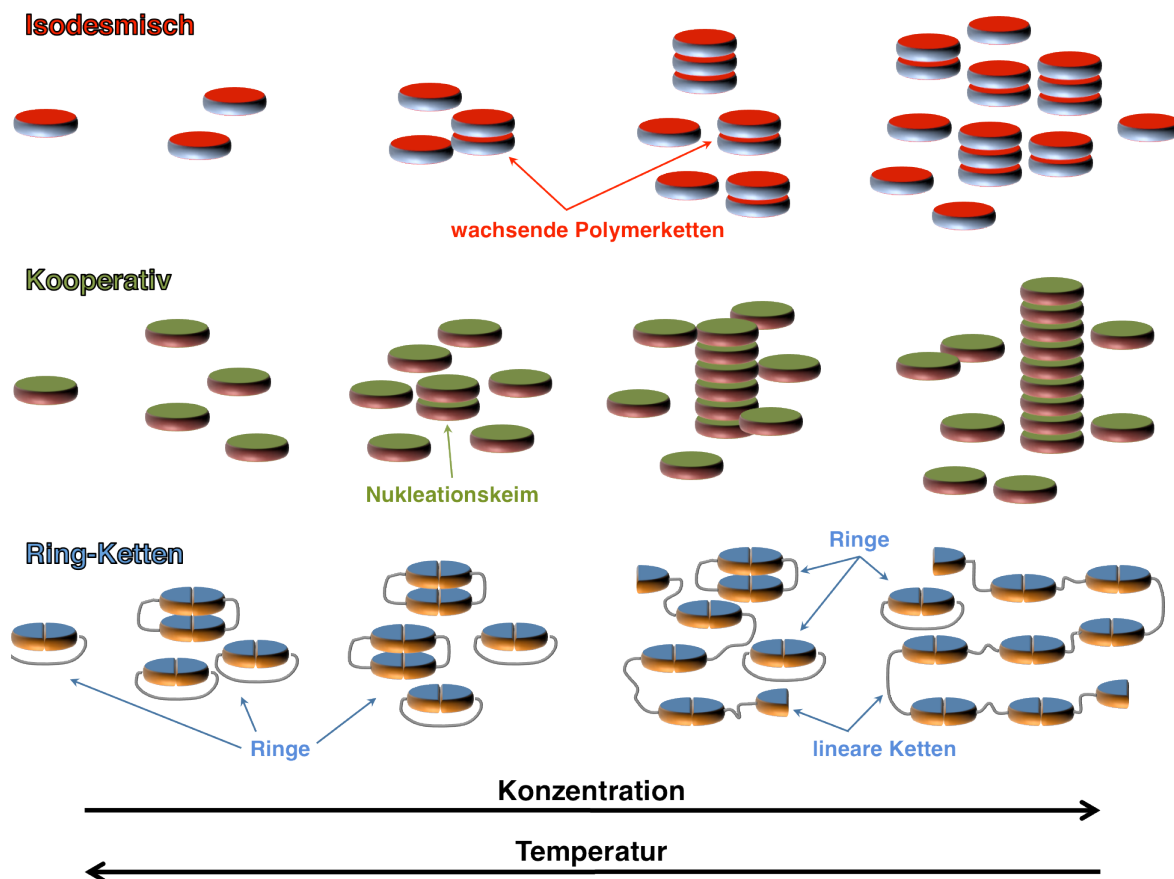


Abb. 3.1.1 Graphische Darstellung der drei unterschiedlichen Modelle der Aggregation, die ein supramolekularer Monomer bei Variation von Konzentration oder Temperatur erfahren kann.

Das isodesmische Modell wurde bei der Polymerisierung von Polyestern beobachtet und wird durch eine hohe Polydispersität charakterisiert. Des Weiteren hängt der Grad der Aggregation sehr stark von der Assoziationskonstante der Bindungsstellen ab. Bei hohen

Bindungsstärken kann somit bereits bei einer geringen Konzentration ein hoher Aggregationsgrad erreicht werden.

Der kooperative Mechanismus andererseits zeichnet sich durch ein nichtlineares Wachstum aus und wird durch einen Nukleus initiiert. Bis zu einer kritischen Konzentration (c_k) liegen alle Moleküle monomer vor und erst beim Überschreiten von c_k erfolgt eine Aggregation.

Der Ring-Ketten-Mechanismus schließlich zeichnet sich durch ein Gleichgewicht zwischen linearen und cyclischen Oligomerketten aus. Analog zu dem kooperativen Mechanismus existiert eine kritische Konzentration unterhalb welcher lediglich cyclische Strukturen existieren. Somit können erst oberhalb c_k lineare Aggregate detektiert werden.

3.1.1 Isodesmische supramolekulare Aggregation

Wichtigstes charakteristisches Merkmal der isodesmischen supramolekularen Aggregation ist eine reversible, nichtkovalente Verbindung der monomeren Einheit, wobei jeder einzelne Aggregationsschritt identisch zu dem Vorherigen ist. Dies bedeutet, dass die Reaktivität der Endgruppen, also der „letzten gebundenen Monomere“, sich nicht von den vorherigen unterscheidet. Somit haben zum Beispiel Nachbargruppeneffekte keinen Einfluss auf die Oligomerisierung. Dies lässt sich anschaulich anhand Abbildung 3.1.2 erkennen, die eine Auftragung der einzelnen Aggregationsschritte gegen die freie Energie ΔG° darstellt.

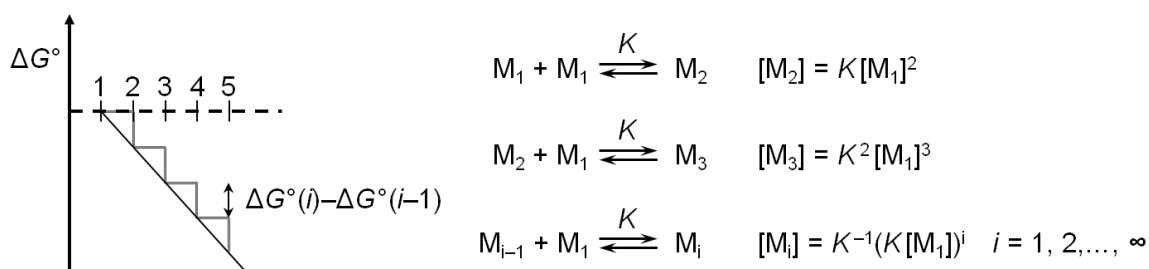


Abb. 3.1.2 Schematisches Energiediagramm (links) einer isodesmischen supramolekularen Aggregation. Die Abszisse entspricht der Anzahl der Aggregationsschritte (i), während die Ordinate die freie Energie ΔG° darstellt. Der allgemeine Ausdruck eines isodesmischen Prozesses ist rechts daneben dargestellt. M_i entspricht hierbei der Konzentration des Monomers $[M]$ und K der Gleichgewichtskonstante $[M^{-1}]$.

Somit wird das isodesmische Modell durch das Vorhandensein von lediglich einer Assoziationskonstante K definiert, welche bei jedem Aggregationsschritt identisch ist. Das wiederum bedeutet, dass eine sukzessive Erhöhung der Aggregation i zu einer konstanten Abnahme der freien Energie ΔG° führt. Eine logische Schlussfolgerung dieses

Sachverhaltes ist, dass der energetische Beitrag der einzelnen Additionsschritte zum Oligomer unabhängig von der Länge der Aggregation i ist. Daraus resultiert des Weiteren, dass eine isodesmische Aggregation unabhängig von einer kritischen Konzentration c_K oder Temperatur T_K ist. Stattdessen kann ein kontinuierlicher Wachstum der betrachteten Strukturen beobachtet werden.

Durch Umstellen des allgemeinen Ausdrucks für die isodesmische supramolekulare Aggregation (Abbildung 3.1.2 rechts) kann sowohl Formel *F.1* (Abhängigkeit des Grades der Aggregation α von der Konzentration c) als auch *F.2* erhalten werden (Abhängigkeit des Grades der Aggregation α von der Temperatur T ; hierbei entspricht T_m der konzentrationsabhängigen Schmelztemperatur, also der Temperatur bei welcher der Anteil der aggregierten Monomere 0.5 entspricht; R stellt die Boltzmann-Konstante dar; ΔH entspricht der Aggregationsenthalpie).^[18]

$$\alpha(c) = \frac{2Kc + 1 - \sqrt{4Kc + 1}}{2K^2c^2} \quad [F.1];$$

$$\alpha(T) = \frac{1}{1 + \exp \left[-0.908 \Delta H \frac{T - T_m}{RT_m^2} \right]} \quad [F.2]$$

Formel *F.1* und *F.2* zeigen deutlich, dass der Grad der Aggregation α direkt von der Assoziationskonstante K bzw. der Enthalpie ΔH abhängt. Dies bedeutet weiterhin, dass sowohl durch Unterschiede in der Konzentration, als auch in der Temperatur eine Möglichkeit besteht direkten Einfluss auf den Aggregationsgrad α zu nehmen. Dieser Sachverhalt wird ersichtlich, wenn man den Anteil der aggregierten Monomere ϕ entweder gegen die dimensionslose Konzentration $K \cdot c_i$ (c_i entspricht der totalen Konzentration der Monomere) oder der dimensionslosen Temperatur T/T_m aufträgt. In beiden Fällen ergeben sich sigmoide Kurven, die sich anhand der Formel *F.1* bzw. *F.2* beschreiben lassen (Abbildung 3.1.3).

Anhand der unterschiedlichen Kurvenverläufe der temperaturabhängigen Aggregation wird deutlich, dass die Steigung der sigmoiden Funktion von ΔH_p abhängt. Durch Anpassung der ermittelten Datenpunkte an die jeweilige Formel *F.1* bzw. *F.2* lassen sich somit entweder die Bindungskonstanten K oder die Aggregationsenthalpie ΔH_p ermitteln.

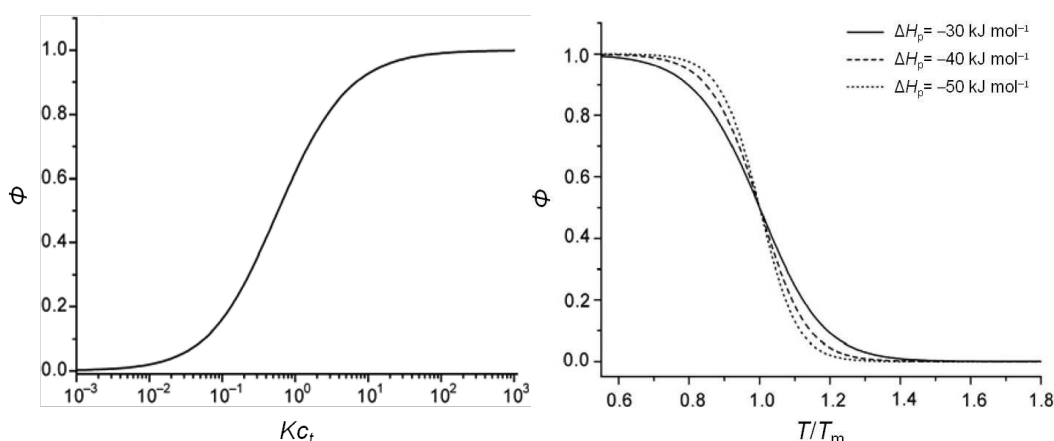


Abb. 3.1.3 Beispiele der konzentrationsabhängigen Eigenschaften einer isodesmischen supramolekularen Aggregation. Links: Auftragung des Anteils der aggregierten Monomere Φ gegen die dimensionslose Konzentration $K \cdot c_i$; Rechts: Auftragung des Anteils der aggregierten Monomere Φ gegen die dimensionslose Temperatur T/T_m bei unterschiedlichen Werten für ΔH_p . (Reprinted with permission)^[19]

Die wesentlichen Nachteile der isodesmischen Aggregation lassen sich sehr gut anhand der konzentrationsabhängigen Aggregation in Abbildung 3.1.3 links erkennen. So wird deutlich, dass lediglich bei sehr hohen Konzentrationen ein hoher Grad an aggregierten Monomeren Φ erreicht werden kann. Um jedoch bereits bei geringen Konzentrationen eine hohe Aggregation zu erzielen, müsste somit ein System entwickelt werden, welches über eine hohe Assoziationskonstante verfügt. Ein Mechanismus welcher nicht von einem Nukleationskeimen ausgeht hat den weiteren Nachteil, dass eine breite Verteilung von Aggregationslängen vorliegt. Somit ist der Polydispersitätsindex bei großen Konzentrationen stets sehr hoch.

3.1.2 Kooperative supramolekulare Aggregation

Anders als bei der Aggregation die durch einen isodesmischen Mechanismus beschrieben werden kann, betrachtet das kooperative Modell mindestens zwei voneinander getrennte Prozesse. Zunächst erfolgt eine lineare isodesmische Aggregation mit einer Assoziationskonstanten K_2 bis ein sogenannter Nukleationskeim vorliegt. Daraufhin erfolgt jeder weitere Anlagerungsschritt mit einer neuen, höheren Assoziationskonstante K . Die weitere Oligomerisierung kann daraufhin erneut durch das isodesmische Modell beschrieben werden.

Des Weiteren müssen im Falle der kooperativen supramolekularen Aggregation zusätzlich zwei Fälle unterschieden werden. Einerseits die Nukleations- und andererseits die „Downhill“-Aggregation deren Unterschiede in ihrem energetischen Verlauf in Abbildung 3.1.4 wiedergegeben sind.

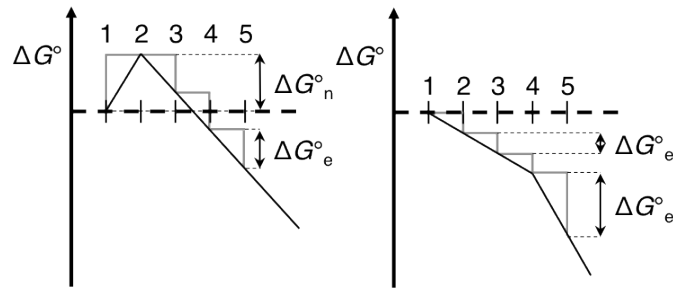


Abb. 3.1.4 Schematische Darstellung der Energiediagramme einer kooperativen Nukleations- (links) und einer „Downhill“-Aggregation (rechts). Die Abszissen entsprechen der Anzahl der Aggregationsschritte (i), während die Ordinaten die freie Energie ΔG° darstellen.

Im ersten Fall (Nukleation-Aggregation) nimmt die Gibbsche freie Energie des Oligomers im Verhältnis zu den Monomeren anfangs zu. Der zu Beginn einsetzende Aggregationsprozess verläuft bis zu einem Nukleus, der dem Maximum der freien Energie in dem linken Diagramm in Abbildung 3.1.4 entspricht. Die darauf folgende Aggregation ist energetisch begünstigt und somit entspricht die Bildung des Nukleus einer Art Flaschenhals, da er die energetisch ungünstigste Spezies darstellt. Diese wird darauf folgend mit jedem weiteren Aggregationsschritt begünstigt. Ob eine supramolekulare Struktur durch das kooperative Nukleations-Modell gebildet wird lässt sich durch drei Kriterien ermitteln:

- Es existiert eine konzentrationsabhängige Verzögerung des Polymerisierungsprozesses.
- Diese Verzögerung lässt sich durch Zugabe eines Nukleus (Keim) umgehen.
- Es existiert eine kritische Konzentration c_k oder Temperatur T_k die den Nukleationskeim im Gleichgewicht zum Oligomer darstellt.

Der zweite Mechanismus, die „Downhill“-Aggregation, wird durch die Tatsache charakterisiert, dass die Assoziationskonstante des Nukleus lediglich kleiner ist als bei der daraufhin folgenden Kettenverlängerung. An dem Diagramm in Abbildung 3.1.4 rechts wird ersichtlich, dass der Nukleus an der Stelle zu finden ist wo die Kurve der $\Delta G^\circ/di$ Beziehung eine erhöhte Steigung erhält.

Beide Mechanismen können durch kinetische Analysen unterschieden werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Nukleus im Falle der „Downhill“- Aggregation einer Zwischenstufe entspricht und somit sowohl kinetisch als auch thermodynamisch stabil im Bezug zum Monomer ist. Dies ist bei dem klassischen Nukleations-Modell nicht der Fall.

Somit besteht auch der wesentliche Unterschied zwischen dem isodesmischen und dem kooperativen Aggregationsmodell darin, dass bei letzterem mindestens zwei

unterschiedliche Assoziationskonstanten vorliegen. Somit lässt sich der allgemeine Ausdruck der kooperativen Aggregation wie in Abbildung 3.1.5 beschreiben. Grundlage hierfür ist, dass der Nukleationskeim aus zwei Monomeren aufgebaut wird.

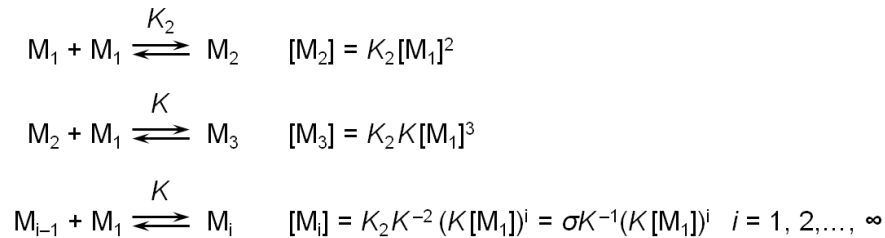


Abb. 3.1.5 Schematische Grundlage der kooperativen Polymerisierung. σ Entspricht dem Verhältnis der beiden Assoziationskonstanten (K_2/K).

In diesem Ausdruck entspricht K_2 der Assoziationskonstante des dimeren Nukleus und K der Assoziationskonstante der darauf folgenden Aggregation. Eine Umformung dieses Ausdrucks resultiert in der Formel F.3, welche die mathematische Beschreibung des kooperativen Modells darstellt.

$$\alpha(c) = \frac{2Kc + \sigma - \sqrt{4Kc + \sigma^2}}{2K^2c^2} \quad [F.3]$$

σ kann hierbei als Grad der Kooperativität angesehen werden und entspricht dem Verhältnis zwischen K_2 und K . Im Fall von $\sigma=1$ sind K_2 und K identisch was exakt dem isodesmischen Modell entspricht. Dies lässt sich auch daran erkennen, dass im Fall von $\sigma=1$ Formel F.3 genau der isodesmischen Beschreibung F.1 entspricht. Je kleiner σ wird, desto energetisch ungünstiger ist der Nukleus im Bezug zu den korrespondierenden Monomeren. Dies kann deutlich anhand einer Auftragung des Anteils der aggregierten Monomere ϕ gegen die dimensionslose Konzentration $K \cdot c_i$ gezeigt werden (Abbildung 3.1.6 links). Je kleiner die Werte von σ werden, desto steiler wird der Kurvenverlauf der aggregierten Monomere ϕ oberhalb der kritischen Konzentration. Somit kann eine deutlich stärkere Zunahme der Oligomerkettenlängen im Falle von kleinen σ Werten beobachtet werden.

Charakteristisches Merkmal der Nukleationsbedingten-Aggregation ist, dass erst nach Überschreiten der kritischen Konzentration negative ΔG° Werte auftreten. Eine logische Schlussfolgerung ist somit, dass erst oberhalb c_k die Bildung von Aggregaten ermöglicht werden kann und unterhalb sämtliche Moleküle in ihrer monomeren Form vorliegen. (Abbildung 3.1.4 links).

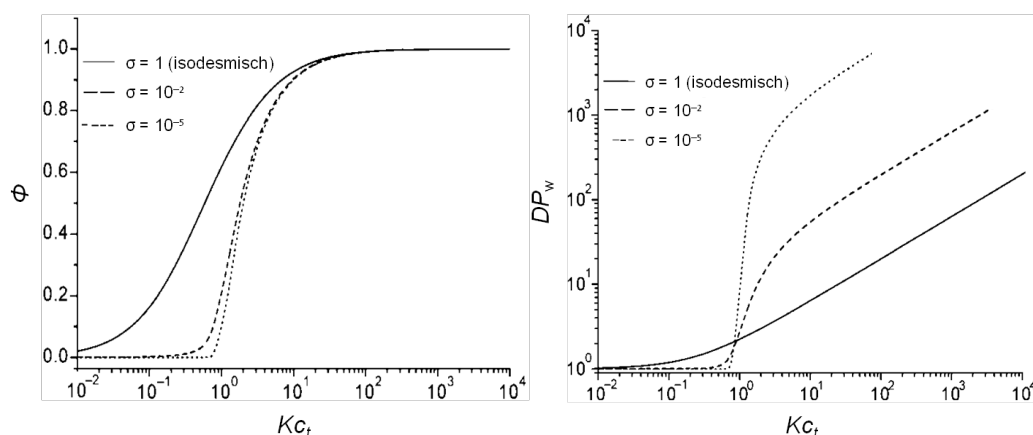


Abb. 3.1.6 Beispiele der konzentrationsabhängigen Eigenschaften einer isodesmischen supramolekularen Aggregation. Links: Funktion des Anteils der aggregierten Monomere Φ gegen die dimensionslose Konzentration $K \cdot c_t$ bei unterschiedlichen Werten von σ ; Rechts: Verteilung des Grades der Polymerisierung DP_w als Funktion der dimensionslosen Konzentration $K \cdot c_t$ bei unterschiedlichen Werten von σ . (Reprinted with permission)^[19]

Erst nach Überschreiten von α_k wird daraus folglich ein starker Anstieg des Verhältnisses von Aggregat zu Monomer erkennbar (Abbildung 3.1.6 links). Es wird Weiterhin deutlich, dass ab einer gewissen Konzentration nicht mehr zwischen dem isodesmischen und dem kooperativen Modell unterschieden werden kann. Dies ist durch die Tatsache erklärbar, dass der Einfluss des Nukleus durch den weiteren Fortschritt der Aggregation irrelevant geworden ist. Somit muss lediglich K für die weitere Beschreibung des Mechanismus berücksichtigt werden.

Beim isodesmischen Modell ($\sigma=1$) kann beobachtet werden, dass bei einer Auftragung gegen die dimensionslose Konzentration $K \cdot c_t$ nur ein geringer Anstieg des Polymerisierungsgrades (DP_w) vorliegt (Abbildung 3.1.6 recht). Diese Tatsache resultiert in einer hohen Polydispersität der daraus resultierenden Oligomere. Bei sehr kleinen σ -Werten liegt dagegen unterhalb der kritischen Konzentration keine Aggregation vor. Erst nach Überschreiten von α_k kommt es zu einem raschen Anstieg der Oligomerisierung wodurch eine wesentlich geringere Polydispersität als bei einer isodesmischen Aggregation erreicht werden kann. Bei der Entwicklung von kooperativen supramolekularen Systemen besteht somit nicht nur anhand von K , sondern auch durch den Grad der Kooperativität σ eine Möglichkeit der Einflussnahme auf das Aggregationsverhalten der Monomere.

Soll ein bestehendes System dahingehend untersucht werden, welches Modell der Aggregation zugrunde liegt, kann dies zusammenfassend auf zwei unterschiedliche Methoden erfolgen. Da eine exakte Lösung einer kooperativen Aggregation aufgrund der unbekannten Größen (K und σ) in Formel F.3 analytisch nicht möglich ist, kann lediglich

entschieden werden, ob der Kurvenverlauf einem isodesmischen Verlauf entspricht. Können die Messdaten nicht durch eine solche sigmoide Funktion beschrieben werden, kann somit geschlussfolgert werden, dass ein kooperativer Mechanismus vorliegt. Ein Aggregations/Deaggregationsprozess kann aufgrund des supramolekularen Charakters der Bindungsstelle entweder durch die Variation der Konzentration oder der Temperatur ausgelöst werden. Wird bei einem solchen Prozess eine Veränderung einer messbaren Größe detektiert, kann diese Divergenz gegen die korrespondierende Konzentration oder Temperatur aufgetragen werden. Lassen sich diese Daten darauf folgend durch F.1 bzw. F.2 beschreiben, deutet dies auf einen isodesmischen Verlauf der Aggregation hin (Abbildung 3.1.7).

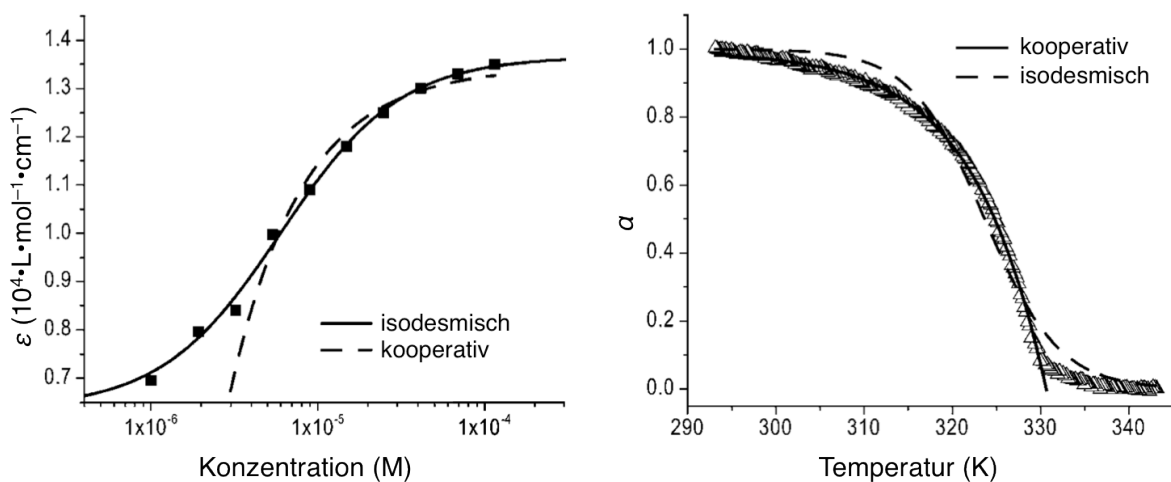


Abb. 3.1.7 Beispiele einer Auftragung der ermittelten Messdaten einer Verdünnung (links) und eines Temperaturgradienten (rechts) mit der jeweiligen analytischen Anpassungen an das isodesmische Modell. Es ist anhand dieser Anpassungsversuche ersichtlich, dass das linke Beispiel dem isodesmischen und das Rechte dem kooperativen Modell entspricht. (Reprinted with permission)^[20]

Kann jedoch nur der Bereich der deutlich fortgeschrittenen Aggregation ($\alpha > 0$) durch das isodesmische Modell beschrieben werden, deutet dies auf einen kooperativen Mechanismus hin.^[20] Hierbei kann lediglich eine Aussage über den Grad der Kooperativität getroffen werden. Somit kann anhand der Betrachtung des Grades der Aggregation α gegen eine variable Größe ermittelt werden, welcher Mechanismus eine Aggregation zu Grunde liegt.

3.1.3 Ring-Ketten-Modell bei supramolekularen Aggregaten

Der Ring-Ketten-Mechanismus ist nur bedingt mit den beiden zuvor beschriebenen Modellen vergleichbar, da hier das Gleichgewicht zwischen linearen und cyclischen Oligomeren beschrieben wird. Wie stark hierbei das Gleichgewicht auf der Seite der cyclischen Strukturen liegt, hängt im Wesentlichen von den konformellen Eigenschaften der verbrückenden Einheit zwischen den Bindungsstellen ab. Somit müssen, ähnlich wie bei dem kooperativen Modell zwei unterschiedliche Assoziationskonstanten berücksichtigt werden. Cyclische Aggregationen werden durch **intramolekulare** Wechselwirkungen (K_{intra}) beschrieben, während dies bei den linearen Strukturen durch **intermolekular** (K_{inter}) erfolgt (Abbildung 3.1.8). Auch hier wurde, ähnlich dem Grad der Kooperativität σ , eine Vergleichsgröße eingeführt, die ein Verhältnis der cyclischen zur linearen Aggregation darstellt. Sie wird effektive Molarität (EM) genannt und entspricht folgender Beziehung: $EM = K_{\text{intra}}/K_{\text{inter}}$

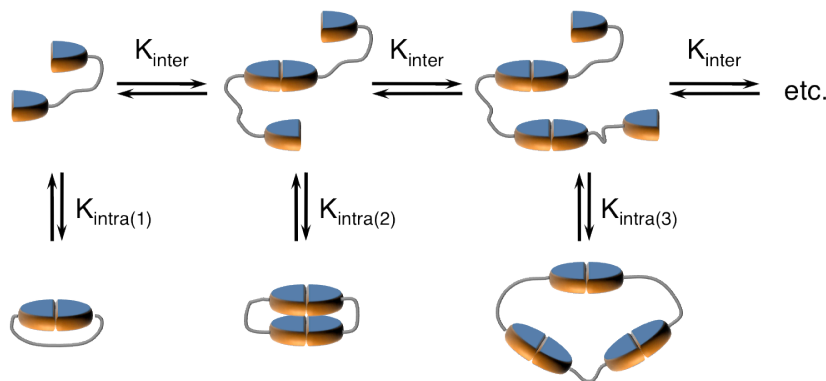


Abb. 3.1.8 Schematischer Ring-Ketten-Mechanismus mit den jeweiligen Assoziationskonstanten K_{intra} und K_{inter} .

Annähernd kann gesagt werden, dass bei einer spannungsfreien Verknüpfung der beiden Bindungsstellen, EM als eine rein entropische Korrektur angesehen werden kann. Sie kommt dann zum Tragen, wenn ein **intermolekularer**, linearer Prozess durch einen **intramolekularen**, cyclischen ersetzt wird. Ein theoretischer Ansatz zu Klärung der Prozesse einer Ring-Ketten-Aggregationen konnte von Jacobson und Stockmayer vorgestellt werden.^[21] Sie vermuteten, dass im Falle einer kritischen Konzentration α_k lediglich cyclische Aggregate unterhalb dieser existieren. Erst bei Konzentrationen oberhalb α_k wird eine lineare Aggregation begünstigt, was zur kontinuierlichen Zunahme dieser Spezies führt. Die Konzentration der cyclischen Aggregate bleibt hierbei ab dieser kritischen Konzentration konstant. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 3.1.9 links, durch

die Auftragung der totalen Monomerkonzentration c_t gegen die Gleichgewichtskonzentration der cyclischen und linearen Aggregate M , dargestellt.

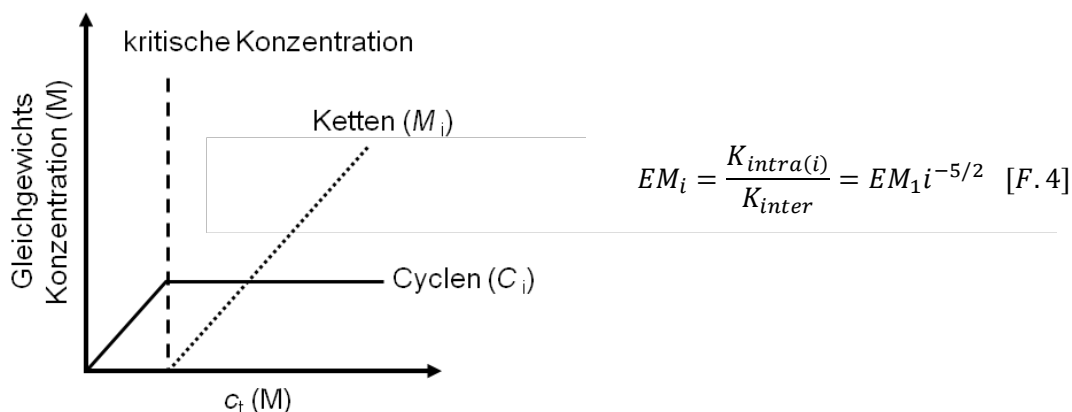


Abb. 3.1.9 Schematische Darstellung des Verhältnisses unterschiedlichen Spezies in Lösung, welche dem Ring-Ketten-Mechanismus zu Grunde liegen.

Ercolani erweiterte dieses Modell anhand durchgeführter Berechnungen dermaßen, dass nur ab einer gewissen **inter**molekularen Assoziationskonstante ($K_{intra} > 10^5 \text{ M}^{-1}$) eine kritischen Konzentration c_k existiert.^[22] Aufgrund der Tatsache, dass die meisten supramolekularen Aggregationen in relativ verdünnten Lösungen erfolgen, kann das Modell von Ercolani dazu verwendet werden, das Gleichgewicht zwischen cyclischer und linearer Spezies zu beschreiben. Für den Fall, dass alle cyclischen Spezies spannungsfrei vorliegen und der Gauß-Statistik entsprechen, können die EM_i Werte für $i > 1$ durch Formel F.4 (Abbildung 3.1.9) beschrieben werden. Hierbei entspricht i dem Grad der Aggregation.

Analog zum kooperativen Modell kann somit anhand einer konzentrations- bzw. temperaturabhängigen Messung die effektive Molarität EM ermittelt werden. In Abbildung 3.1.10 sind exemplarisch berechnete Diagramme sowohl des Anteils der Monomere in einer linearen Aggregation als auch allgemein der Grad der Polymerisierung DP_n gegen die dimensionslose Konzentration $K \cdot c_t$ dargestellt.

Um einen Vergleich zwischen verschiedenen Werten von EM zu ermöglichen, wurde in Abbildung 3.1.10 ein konstanter Wert für K_{inter} ($= 10^6 \text{ M}^{-1}$) gewählt. Hierdurch konnte der Kurvenverlauf für variable K_{intra} dargestellt werden. Es ist deutlich zu erkennen, dass bei großen K_{intra} Werten ein scharfer Übergang zwischen cyclischem und linearem Material existiert. Des Weiteren ist ersichtlich, dass der Grad der Polymerisierung bei höheren Werten für K_{intra} ab c_k stärker ansteigt.

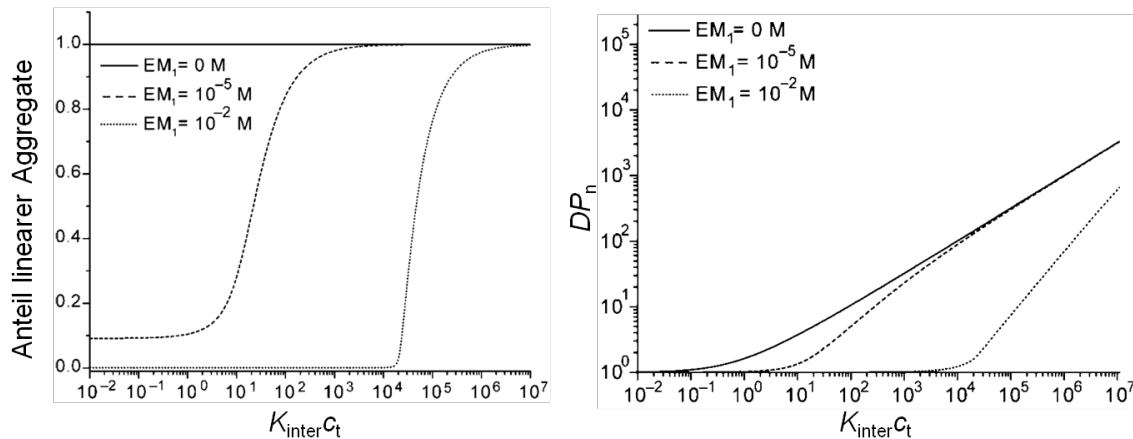


Abb. 3.1.10 Berechnetes Beispiel des Anteils der Monomere welche in linearen Strukturen aggregiert sind (links). Des Weiteren ist ein Beispiel des Grades der Polymerisierung DP_n (rechts) gegen die dimensionslose Konzentration $K \cdot c_t$ dargestellt. (Reprinted with permission)^[19]

Analog dem kooperativen Modell kann das Aggregationsverhalten der linearen Spezies bei hohen Konzentrationen ($>c_k$) mit dem isodesmischen Modell beschrieben werden. Dies kann unter Berücksichtigung der Tatsache erklärt werden, dass die Konzentration der cyclischen Spezies ab c_k konstant bleibt und somit eine weitere Änderung der Konzentration ausschließlich Auswirkungen auf den Wachstum der linearen Aggregate hat.

Um den Einfluss der Verbrückung zwischen den Bindungsstellen auf die kritische Konzentration zu analysieren, hilft die Überlegung, dass ein starreres System die **intramolekulare** Cyclisierung erschwert. Eine logische Schlussfolgerung dieser Überlegung ist, dass der Wert für K_{inter} umso kleiner wird, je stärker die Verknüpfung der Bindungsstellen eine **intramolekulare** Cyclisierung verhindert. Diesen Effekt konnte von Dormidontova anhand von durchgeführten Berechnungen bestätigt werden.^[23]

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass sich das Ring-Ketten- und das kooperative Modell ähneln, da in beiden Fällen für die Beschreibung der Aggregationsprozesse mindestens zwei unterschiedliche Assoziationskonstanten berücksichtigt werden müssen. Somit unterscheiden sie sich deutlich von dem isodesmischen Modell, bei welchem alle Aggregationsschritte unter gleichen energetischen Bedingungen ablaufen. In der Realität kann eine Unterscheidung zwischen den jeweiligen Modellen jedoch deutlich komplizierter verlaufen, da bei geringen Unterschieden der Assoziationskonstanten die Kurvenverläufe dem des isodesmischen Modells stark ähneln (vergleiche Abbildung 3.1.7 rechts). Bei hohen Konzentrationen schließlich und somit bei einer fortgeschrittenen Aggregation kann letztendlich nicht mehr zwischen den einzelnen Modellen unterschieden werden. Dies lässt sich anhand der Tatsache erklären, dass oberhalb einer kritischen Konzentration alle Aggregations-

prozesse dem isodesmischen Modell entsprechen. Somit ist für eine eindeutige Unterscheidung essenziell, dass die ermittelten Messdaten in dem Bereich der kritischen Konzentration c_k oder Temperatur T_k gewählt werden. Des Weiteren gilt zu berücksichtigen, dass dem kooperativen bzw. dem Ring-Ketten-Modell lediglich zwei unterschiedliche Assoziationskonstanten zugrunde lagen. Bei deutlich komplexeren Prozessen mit mehreren Bindungskonstanten wird eine mathematische Beschreibung des Problems durchaus komplizierter. In einem solchen Fall müssten für eine graphische Beschreibung der Prozesse wesentlich mehr Annahmen getroffen werden, wodurch eine exakte Zuordnung deutlich erschwert werden kann.

3.2 Entwicklung eines schaltbaren supramolekularen

Bindungsmotives

Im vorherigen Kapitel wurden die unterschiedlichen Mechanismen vorgestellt, die einer supramolekularen Aggregation zugrunde liegen. Somit werden im Folgenden die Faktoren besprochen, die bei der Entwicklung von supramolekularen Bindungsmotiven berücksichtigt werden müssen. Da nur schwache, nichtkovalente Wechselwirkungen Verwendung finden, ist von entscheidender Bedeutung, dass verschiedene funktionelle Gruppen kombiniert werden. Hierbei gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Wechselwirkungen, die in der Art ihrer Entstehung und ihrer Orientierung und vor allem in ihrer Stärke variieren. Sie reichen von den relativ schwachen Dispersionskräften bis hin zu den stärkeren Coulomb-Wechselwirkungen. Verglichen mit kovalenten Bindung, die zwischen 350 kJmol^{-1} für Einfachbindungen bis hin zu 900 kJmol^{-1} für Dreifachbindungen liegen sind nichtkovalente Bindungen jedoch relativ schwach.^[24] Lediglich Ionen-Ionen Wechselwirkungen mit einer Bindungsstärke zwischen $100\text{--}350 \text{ kJmol}^{-1}$ in der Gasphase liegen in einer ähnlichen Größenordnung. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Bindungsstärke (F) sehr stark von den Abständen der Ladungen ($F \sim 1/r^2$) abhängt. Weitaus schwächer sind die Kräfte zwischen Ionen und Dipolen ($50\text{--}200 \text{ kJmol}^{-1}$) oder bei Dipolen untereinander ($5\text{--}50 \text{ kJmol}^{-1}$). Dennoch werden diese Interaktionen und andere, wie zum Beispiel π - π oder van-der-Waals-Wechselwirkungen, häufig in der supramolekularen Chemie verwendet.^[25] Von entscheidender Bedeutung ist aber nicht ausschließlich die Stärke der supramolekularen Bindung, sondern vor allem die Möglichkeit der Reversibilität. Dies ist vor allem bei potentiellen Konkurrenzreaktionen zu berücksichtigen, die unter Anderem mit Lösemittelmolekülen auftreten können. So hängt beispielsweise die Assoziationskonstante selbstkomplementärer Systeme, auf Basis von

Wasserstoffbrücken, sehr stark von dem verwendeten Lösemittel ab. Polar protische Lösemittel senken hierbei K deutlich herab, da sie selber in der Lage sind Wasserstoffbrücken zu bilden. Dies bewirkt, dass es zu Konkurrenzprozessen zwischen den betrachteten supramolekularen Systemen und den Lösemittelmolekülen kommt.

Für die supramolekulare Chemie im Allgemeinen sind Wasserstoffbrückenbindungen jedoch von besonderer Bedeutung, da sie über einen deutlich gerichteten Charakter verfügen. Die Stärke hängt im direktem Maße von dem Dipolmoment der beteiligten Bindung und dem freien Elektronenpaar des H-Brücken-Akzeptors ab. Die Energie einer einzelnen Wasserstoffbrücke in der Gasphase liegt zwischen 8–80 kJmol⁻¹.^[26] Ist einer der Wasserstoffbrücken-Bindungspartner geladen, erhöht sich die Bindungsenergie sogar auf bis zu 40–190 kJmol⁻¹ und ist somit wesentlich stärker als reine Dipol-Dipol Wechselwirkungen. Allerdings muss angemerkt werden, dass isolierte nichtkovalente Bindungen zu schwach sind, um erfolgreich supramolekulare Aggregate in einem breiten Spektrum von Lösemitteln zu ermöglichen. Lediglich durch die Kombination mehrerer solcher Wechselwirkungen kann dies gewährleistet werden, was allgemein als Gulliver-Prinzip bezeichnet wird.^[26]

Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass nicht nur die Anzahl der beteiligten Wasserstoffbrückenbindungen für die Stärke einer supramolekularen Wechselwirkung entscheidend ist. Jorgensen konnte dies anhand der sogenannten sekundären Wechselwirkungen beweisen. Diese können zusätzlich zu den eigentlichen primären Wasserstoffbrücken eine stabilisierende oder destabilisierende Wirkung haben. Sie treten auf, weil sich benachbarte Wasserstoffbrücken anziehen oder abstoßen, je nachdem, ob sie gleich- oder entgegengerichtet sind. Bei der Betrachtung der Anordnung der Dimere in Abbildung 3.2.1 wird deutlich, dass im Falle zweier diagonal gegenüberliegender Donoren- bzw. Akzeptoren ein destabilisierender Effekt auftritt (→). Nur durch die diagonale Kombination von Akzeptor und Donor kommt es zu einer attraktiven sekundären Wechselwirkung (→).

Durch diese Überlegung gewinnt die räumliche Anordnung der beteiligten Wasserstoffbrücken eine entscheidende Bedeutung. Monte-Carlo- und Moleküldynamik-Simulationen der beiden Heterodimere **4·5** bzw. **6·7** zeigten, dass das Dimer **4·5** im Vergleich zum Dimer **6·7** um 44.8 kJmol⁻¹ energetisch günstiger ist.

Diese Ergebnisse wurden ebenfalls durch experimentelle Messungen bestätigt wodurch die Theorie nach Jorgensen aufgestellt werden konnte: „Ein stabilisierender Effekt entsteht aus der Anziehung zwischen positiv und negativ polarisierten Atomen in diagonalen Nachbarschaft zu den H-Brücken. Dagegen resultiert ein destabilisierender

Effekt aus der elektrostatischen Abstoßung zwischen zwei entweder positiv oder negativ polarisierten Atomen.“

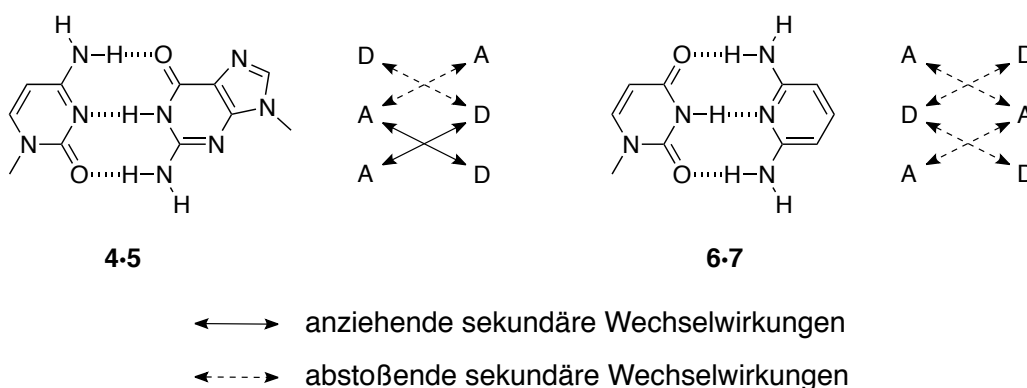


Abb. 3.2.1 Anziehende bzw. abstoßende sekundäre Wechselwirkungen werden für den Unterschied von 44.8 kJmol^{-1} in der thermischen Stabilität zwischen den Dimeren **4.5** und **6.7** verantwortlich gemacht.

Auf die beiden Dimere **4.5** und **6.7** angewandt bedeutet dies, dass bei **4.5** neben zwei abstoßenden auch zwei anziehenden sekundäre Wechselwirkungen vorliegen. Dagegen existieren bei **6.7** ausschließlich abstoßende Kräfte. Somit lassen sich die unterschiedlichen Bindungsstärken erklären, obwohl in beiden Fällen jeweils drei Wasserstoffbrücken vorhanden sind.^[27,28]

Eine logische Fortsetzung dieses Ansatzes ergibt, dass bei einem heterodimeren System die energetisch günstigste Bedingung erfüllt ist, wenn eine Dimerhälfte nur aus Wasserstoffbrücken Donoren (DDD) und die andere nur aus Wasserstoffbrücken

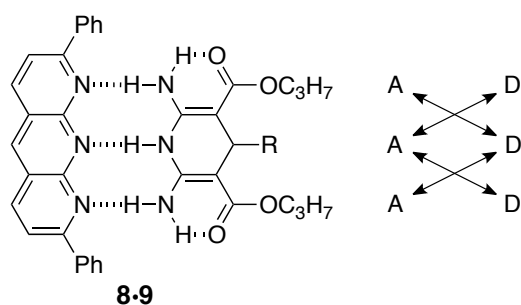


Abb. 3.2.2 Chemische Struktur des Heterodimers **8.9** und seiner korrespondierenden sekundären Wechselwirkungen.

Akzeptoren (AAA) besteht. In einem solchen Fall wären alle sekundären Wechselwirkungen positiv wodurch eine maximale Verstärkung erzielt wird. Dies konnte in der Tat mit dem heterodimeren System **8.9** bestätigt werden, welches drei anziehenden sekundäre Wechselwirkungen aufweist (Abbildung 3.2.2). Es konnte eine Bindungskonstante von $K > 10^5 \text{ M}^{-1}$ in

Chloroform ermittelt werden. Somit ist dessen Bindungskonstante um eine Größenordnung größer als bei dem Dimer **4.5** ($\approx 10^4 \text{ M}^{-1}$) und sogar um drei Größenordnungen größer als bei dem Dimer **6.7** ($\approx 10^2 \text{ M}^{-1}$).^[29]

Problematisch bei diesem Ansatz ist lediglich, dass ein solches heterodimeres System nicht selbstkomplementär ist, wodurch die Synthese zweier Moleküle erforderlich wird.

Dies resultiert in einem deutlichen synthetischen Mehraufwand, der sich mit einem selbstkomplementären System umgehen lässt.

Ein solches System welches auf vier Wasserstoffbrücken basiert, sollte nach der Theorie von Jorgensen zur Optimierung der sekundären Wechselwirkungen durch die Anordnung AADD bzw. DDAA geprägt sein. In diesem Fall wäre das Verhältnis zwischen attraktiven und repulsiven Wechselwirkungen mit 4 zu 2 im optimalen Verhältnis (Abbildung 3.2.3). Diese theoretische Grundlage wurde von Meijer et al. durch ein selbstkomplementäres System basierend auf 2-Ureido-4(1*H*)Pyrimidon bestätigt. Es stellte sich jedoch heraus, dass in Lösung drei unterschiedliche Tautomere vorlagen, von denen jedoch lediglich zwei die Fähigkeit zur Dimerisierung besaßen. Dimer **10·10** entsprach hierbei dem oben beschriebenen AADD Modell und eine gemessene Bindungskonstante von $K > 10^6 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform bestätigt die theoretische Vorhersage.

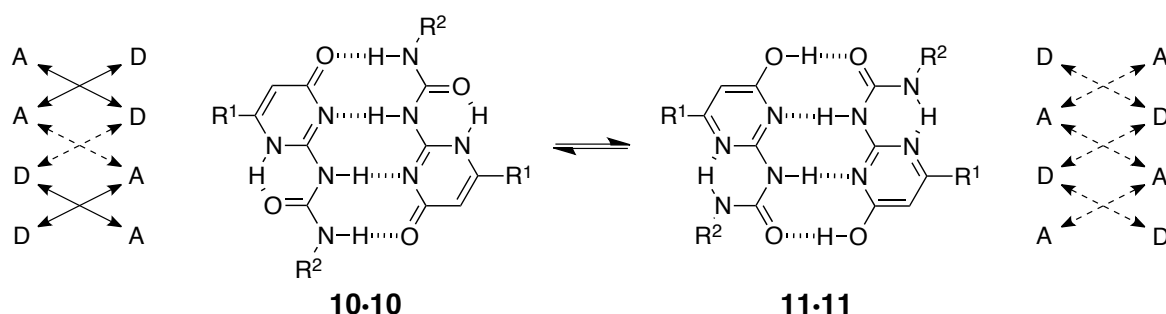


Abb. 3.2.3 Chemische Strukturen der beiden Tautomere **10·10** und **11·11** von Meijers 2-Ureido-4(1*H*)Pyrimidon-Analoga. Neben den beiden Dimeren sind die jeweiligen sekundären Wechselwirkungen dargestellt.

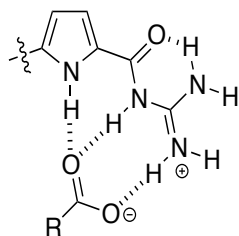
Im Gegensatz dazu entspricht das Dimer **11·11** dem energetisch ungünstigeren Fall ADAD und sollte theoretischen Berechnungen zufolge eine Bindungskonstante von etwa $3.1 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform aufweisen. Dies konnte weitestgehend anhand der experimentelle Untersuchungen bestätigt werden, welche eine Bindungskonstante von $4.5 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform ergaben.^[30]

Um das Modell von Jorgensen zu erweitern, kann also angemerkt werden, dass sowohl die Anzahl und Anordnung aber auch die Orientierung der funktionellen Gruppen eine Auswirkung auf die resultierenden Assoziationskonstanten haben.

Großer Nachteil der bisher beschriebenen Systeme besteht jedoch darin, dass sie lediglich in aprotisch unpolaren Lösemitteln wie Chloroform über nennenswerte Assoziationskonstanten verfügen. Die Verwendung von stärker polaren oder gar protischen Lösemitteln führt zu keiner nennenswerten Dimerisierung, da starke Konkurrenzreaktionen mit den verwendeten Lösemittelmolekülen auftreten. Um

supramolekulare Aggregate jedoch auch in Lösemitteln wie Methanol, DMSO oder gar Wasser zu realisieren, werden somit folglich weitaus stärkere Bindungsmotive erforderlich.

Durch die Kombination von fünf Atomen, die Wasserstoffbrücken bilden können und zwei zusätzlichen ionischen Wechselwirkungen konnte von Schmuck ein



12·13

Abb. 3.2.4 Komplexierung von **13** durch **12**.

selbstkomplementäres System entwickelt werden, das in DMSO und sogar in Wasser stabile Dimere bildet. Grundlage hierfür war die Tatsache, dass Guanidinium ein geeigneter Partner ist, um sowohl Phosphate,^[31] als auch Carboxylate^[32] zu binden. In Kombination mit einem Carbonylpyrrol, wie bei dem Modellmolekül **12**, konnte eine Bindungskonstante für Carboxylate **13** von ca. $K \approx 10^3 \text{ M}^{-1}$ in einem Wasser-DMSO Gemisch (1/1, v/v) ermittelt werden (Abbildung 3.2.4). Um ein selbstkomplementäres System zu ermöglichen, wurden beide funktionelle Gruppen, **12** und **13**, in einem Molekül kombiniert (Abbildung 3.2.5).^[33] Das somit erhaltene 5-(Guanidinocarbonyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat **3** besitzt die Fähigkeit zu dem Homodimer **3·3** zu aggregieren. Dies wird durch die Ausbildung von 6 Wasserstoffbrücken ermöglicht, die eine zusätzliche Verstärkung durch zwei ionische Wechselwirkungen erfahren.

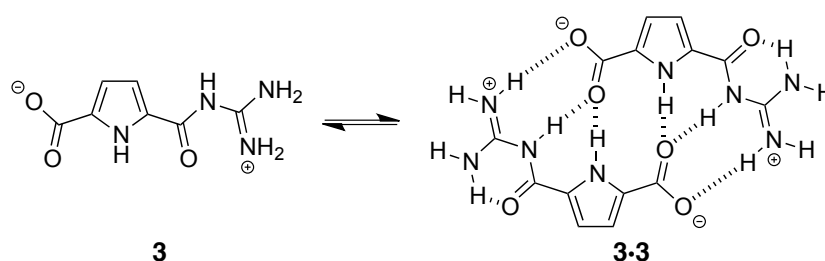


Abb. 3.2.5 Chemische Struktur des Zwitterion **3** und seines Dimers **3·3**.

Die vollständige Planarität des Systems verhindert hierbei die Ausbildung eines **intramolekularen** Ringschlusses. Gleichzeitig findet eine zusätzliche Präorganisation durch eine **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Guanidinio-Funktion und der benachbarten Carbonylgruppe statt. Dies führt dazu, dass die gesamte Konformation des Moleküls eine gebogene Form einnimmt. Diese Tatsache begünstigt wiederum eine **intermolekulare** Assoziation. Unter Zuhilfenahme von Vergleichsverbindungen konnte die Dimerisierungskonstante des Aggregates **3·3** in DMSO auf etwa $K \approx 10^{12} \text{ M}^{-1}$ geschätzt werden. Durch parallele Messungen in Wasser konnte des Weiteren eine Dimerisierungskonstante von $K = 180 \text{ M}^{-1}$ ermittelt werden.^[34,35] Das in dem betrachteten Dimer **3·3** eine Kopf-Schwanz Anordnung der Moleküle vorliegt kann deutlich anhand einer Kristallstruktur gezeigt werden (Abbildung 3.2.6). Diese

Anordnung wird, wie bereits erwähnt, durch sechs Wasserstoffbrückenbindungen (grün dargestellt) zusammengehalten.

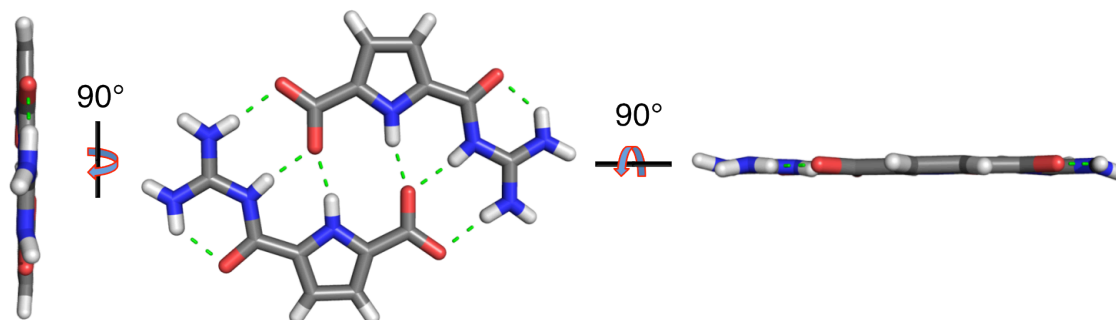


Abb. 3.2.6 Kristallstruktur des Dimers **3-3**.

In dieser Dissertation sollen supramolekulare Systeme entwickelt werden, die welche durch externe Einflüsse in ihrer Aggregation beeinflusst werden können. Als Grundlage der supramolekularen Konnektivität der individuellen Monomere ist das Bindungsmotiv **3** dazu sehr gut geeignet, da es lediglich in einem pH-Bereich von 5–7 in seiner zwitterionischen Form vorliegt. Lediglich in diesem pH Intervall konnte eine nennenswerte Dimerisierung detektiert werden. Im protonierten bzw. deprotonierten Zustand weisen die Moleküle **3⁺** bzw. **3⁻** dagegen keine selbstkomplementären Eigenschaften auf (Abbildung 3.2.7).

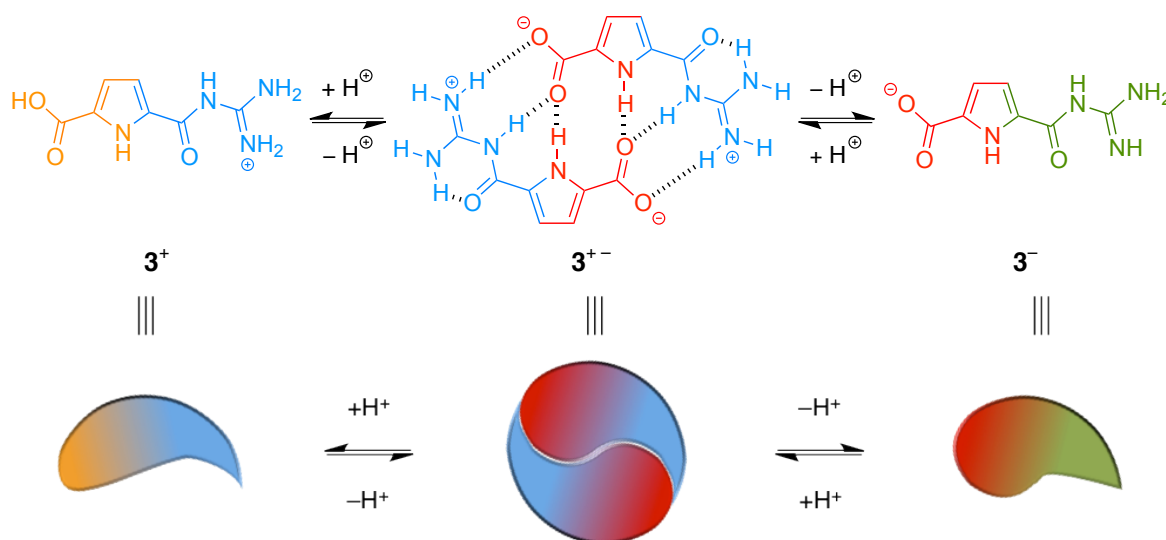


Abb. 3.2.7 Darstellung der pH Schaltbarkeit des Zwitterions **3** bei verschiedenen pH-Werten.

Diese Schaltbarkeit kann gut mittels ^1H -NMR-Messung verfolgt werden, da es zu einer sehr deutlichen und charakteristischen Verschiebung der beteiligten NH-Signale kommt. Das auffälligste Merkmal beim Übergang der protonierten Spezies in die zwitterionische

Form ist die Verschiebung des Amid-NHs (b). Im Falle von 3^+ kann eine Zuordnung dieser funktionellen Gruppe bei 11 ppm getroffen werden. Nach Einstellung der zwitterionischen Form erfährt dieses Signal eine deutliche Tieffeldverschiebung um fast 4 ppm hin zu 14.8 ppm (vergleiche Abbildung 3.2.8). Dies deutet auf eine starke Beteiligung der Amidfunktion an der Aggregation hin.

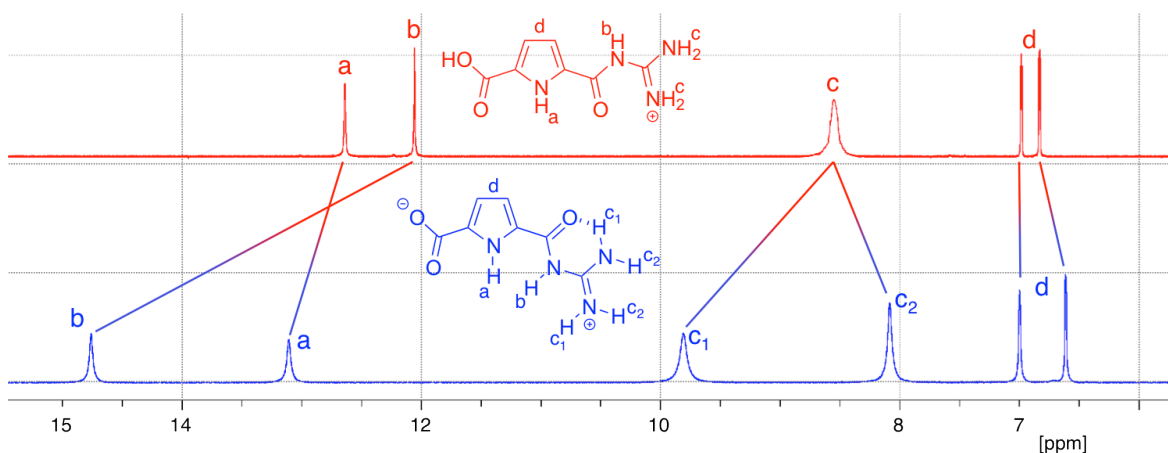


Abb. 3.2.8 ^1H -NMR Spektren von Verbindung **3** ($\text{DMSO-}D_6$, je 10 mm). In rot ist die protonierte Form 3^+ dargestellt, während das blaue Spektrum der zwitterionischen Form entspricht.

Ein weiterer deutlicher Effekt kann anhand der Guanidinio- NH_2 -Signale beobachtet werden. In der protonierten Form 3^+ kann aufgrund des schnellen Austausches der vier Protonen lediglich ein Signal bei ca. 8.1 ppm nachgewiesen werden. Dies ändert sich jedoch deutlich, wenn die zwitterionische Form vorliegt. In diesem Fall können für diese vier Protonen zwei unterschiedliche Signale detektiert werden. Zum einen für die Wasserstoffe, welche nicht an einer **inter**- bzw. **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind. Diese interagieren lediglich mit der Umgebung bzw. dem Lösemittel was an einer geringen Hochfeldverschiebung von ca. 0.5 ppm auf der NMR-Skala erkennbar ist. Zum anderen die beiden Wasserstoffe, welche an den **inter**- bzw. **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind. Diese erhalten aufgrund der veränderten räumlichen Umgebung eine deutliche Tieffeldverschiebung um ca. 1.7 ppm.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dem Zwitterion **3** ein ideales Bindungsmotiv zur Verfügung steht, welches in DMSO und sogar in Wasser stabile Dimere bildet. Diese Aggregation wird durch sechs Wasserstoffbrückenbindungen und zwei Ionen-Wechselwirkungen zwischen den Molekülen ermöglicht. Durch die Kombination der hohen Bindungsstärke von über 10^{12} M^{-1} in DMSO mit der Eigenschaft, dass Verbindung **3** nur in einem pH-Bereich von 5–7 zwitterionisch vorliegt, erfüllt dieses

System hervorragend die Voraussetzung, um als Grundlage für das Design von schaltbaren supramolekularen Oligomeren zu dienen.^[36,37]

3.3 Einflüsse externer Stimuli auf das Aggregationsverhalten von supramolekularen Oligomeren

Seit der Entwicklung der ersten supramolekularen Systeme nutzen viele Teilbereiche der Chemie dieses Prinzip als Grundlage ihrer Forschung. Im Bereich der Materialwissenschaften ermöglicht die supramolekulare Chemie durch die Kombination mit der klassischen Polymerwissenschaft, die Entwicklung von neuartigen Materialien. Hierbei werden reversible Verknüpfungen zwischen den Bindungsstellen der Monomere durch nichtkovalente Wechselwirkungen aufgebaut. Somit lassen sich durch diese Methode auf einfachem und reversiblen Weg unterschiedliche Systeme herstellen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, einer einfach zu realisierenden Kombination von unterschiedlichen Eigenschaften der verwendeten Materialien. Ein Beispiel hierfür kann unter Anderem bei der Verbrückung langer Polymerketten mit selbstkomplementären Systemen gefunden werden. Hierdurch konnten die Eigenschaften der vormals gelartigen Polymere wesentlich verändert werden.^[38] Auch die Entwicklung neuartiger Substanzen wie zum Beispiel supramolekularer Hydrogele oder „smart Materials“ wurden durch diese Methode zugänglich.^[39–41]

Von besonderer Bedeutung ist bei diesen Materialien die Möglichkeit, der externen Beeinflussung des Polymerisierungsgrades bzw. der Eigenschaften der resultierenden Substanzen. Durch diese Fähigkeit und vor allem dessen Reversibilität besteht die Möglichkeit, in dem bestehenden Material Eigenschaften ein- oder auszuschalten. Durch gezielte Steuerung der Aggregation können so zum Beispiel Fehlstellen im bestehenden Material beseitigt werden. Weiterhin können Materialien mit unterschiedlichen chemischen bzw. physikalischen Eigenschaften kombiniert werden und es besteht die Möglichkeit nach einer potentiellen Beschädigung, durch Selbstheilungsprozesse den ursprünglichen Zustand wieder herzustellen. Die Anwendungsmöglichkeiten solcher Materialien sind sehr vielfältig und erste großtechnische Prozesse sind bereits in der Erprobung.^[42–45]

Damit eine möglichst große Diversität bei supramolekularen Systemen gewährleistet werden kann, müssen mehrere externe Steuermöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Diese können durch eine Vielzahl von physikalischen oder chemischen Veränderungen der Umgebung aber auch der Monomere selber ausgelöst werden. Es ist einleuchtend, dass eine erzwungene Veränderung der Geometrie oder der Assoziationskonstante der

Monomere direkt das Aggregationsverhalten des betrachteten Materials beeinflusst. Allgemein lassen sich diese externen Schaltmöglichkeiten in den Grad der Beeinflussung des molekularen Umfeldes einteilen. Im Falle der geringsten Einflussnahme wird durch einen von außen zugeführten Effekt lediglich die Geometrie oder das Aggregationsverhalten der Monomere direkt beeinflusst. Hierbei bleiben idealerweise die restlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften erhalten. Eine sehr ausgeprägte Veränderung der molekularen Umgebung kann dagegen durch zusätzliche Substanzen erzielt werden. Diese unterschiedlichen externen Schaltmöglichkeiten lassen sich somit in ihrem Grad der Einflussnahme auf die molekulare Umgebung wie folgt unterteilen:

- Photochemisch induzierte Veränderungen von Aggregaten
- Variable Temperaturen als externer Trigger
- Einflüsse der Konzentration auf Aggregationsprozesse
- Lösemittelabhängige Aggregation von supramolekularen Systemen
- Strukturelle Variation durch die Zugabe von zusätzlichen Additiven
- Einflüsse variabler Ladungen auf das Aggregationsverhalten

Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden diese unterschiedlichen Variationsmöglichkeiten und deren mögliche Auswirkungen auf bestehende Nanostrukturen vorgestellt.

3.3.1 Photochemisch induzierte Veränderungen von Aggregaten

Der Stimulus mit dem, im idealen Fall, geringsten Einfluss auf das molekulare Umfeld, ist eine durch Licht induzierte Veränderung von photosensitiven Funktionalitäten. Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass Photonen mit einer sehr hohen Präzision, sowohl bezüglich der Wellenlänge als auch der Einwirkdauer/Intensität verwendet werden können. Vorausgesetzt, der photosensitive Effekt beeinflusst lediglich eine Funktionalität, resultiert daraus, dass die restlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften des Gemisches unverändert bleiben.

Es ist offensichtlich, dass die Geometrie der Monomere und somit auch die Anordnung der restlichen funktionellen Gruppen einen direkten Einfluss auf die Aggregation des gesamten Materials ausübt. Somit bewirkt eine Veränderung dieser räumlichen Anordnung auch eine Änderung der resultierenden Struktur.^[46] Dieser Effekt ist schematisch in Abbildung 3.3.1 dargestellt. Ein Aggregat, bestehend aus linearen Monomeren, wird durch die Wechselwirkung mit Licht dermaßen verändert, dass eine gestreckte Anordnung nicht mehr möglich ist. Dies resultiert in einer Umorientierung der ehemals linearen Strukturen, was deutliche Auswirkungen auf die weitere Aggregation hat.

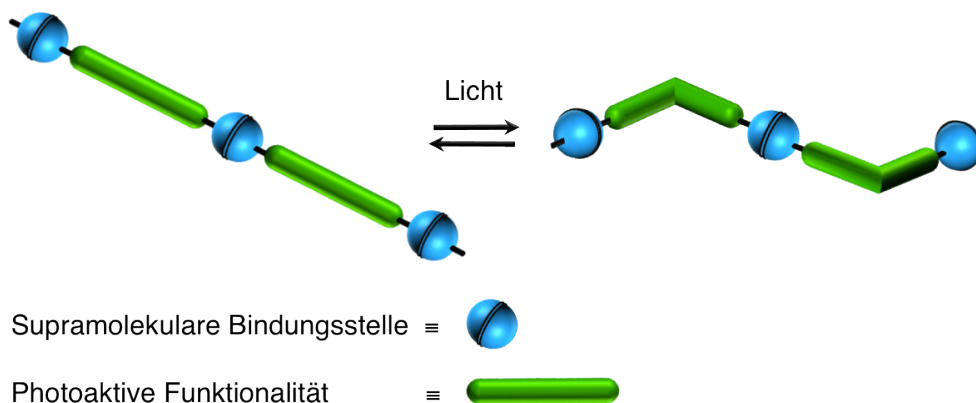


Abb. 3.3.1 Eine reversible, photoinduzierte Änderung der Monomere hat eine direkte Auswirkung auf die resultierende Struktur der gebildeten Aggregate.

Geometrische Veränderungen der Monomere können allerdings auch weitaus deutlichere Auswirkungen auf das Aggregationsverhalten von photoaktiven Materialien haben. Aufgrund der räumlichen Umorientierung kann zum Beispiel der veränderte sterische Anspruch den entscheidenden Faktor einer Umorientierung der Materialien darstellen.

Dies konnte von Stupp et al. anhand des peptidischen Amphiphils **14** mit einer Azobenzol-Funktion demonstriert werden (Abbildung 3.3.2).

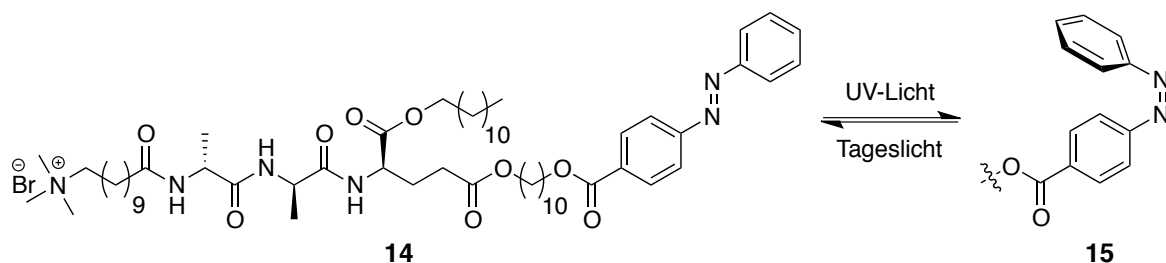


Abb. 3.3.2 Chemische Struktur des peptidischen *trans*-Amphiphil **14** und seiner reversiblen konformellen Änderung zum *cis*-Amphiphil **15** durch Licht mit unterschiedlichen Wellenlängen.

Als Grundlage diene die Tatsache, dass Azobenzol durch die Bestrahlung mit UV-Licht von der thermodynamisch stabilen *trans*-Form in die weniger stabile *cis*-Form überführt werden kann.^[47,48] Sowohl **14** als auch **15** bilden helikale Superhelices, allerdings unterscheiden sich diese in den jeweiligen Steigungswinkeln. Somit besteht die Möglichkeit durch Bestrahlung mit Licht unterschiedlicher Wellenlänge den Steigungswinkel und somit auch die Länge der Superhelices zu variieren.^[49] Dieser Effekt ist in Abbildung 3.3.3 anhand der jeweiligen AFM-Aufnahmen und der korrespondierenden schematischen Darstellung wiedergegeben.

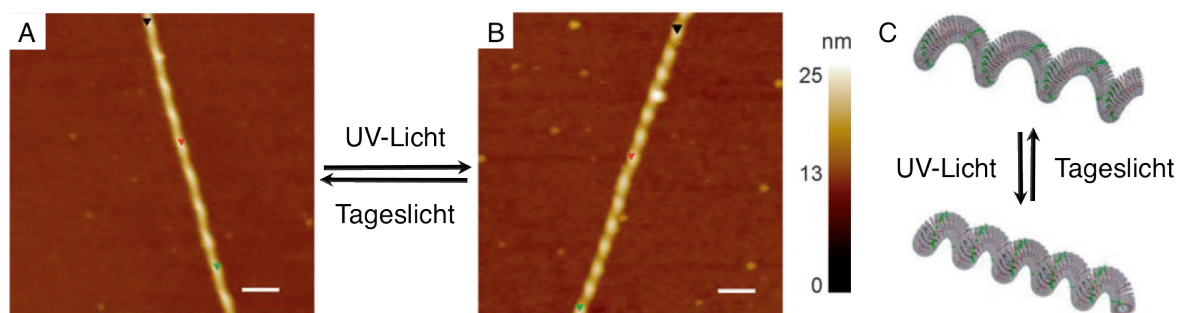


Abb. 3.3.3 Die AFM-Aufnahmen von **14** belegen den reversiblen Effekt einer UV-Bestrahlung (A), die zur Ausbildung einer neuen Superhelix bestehend aus **15** (B) führt. Maßstabsbalken = 100 nm. Dieser Prozess ist zusätzlich schematisch wiedergaben (C). (Reprinted with permission)^[49]

Die Variation der Steigungswinkel konnte vor allem anhand der AFM-Aufnahmen demonstriert werden, da dieser sich nach Bestrahlung des *trans*-Isomers **14** von $78(\pm 6)$ nm auf $56(\pm 4)$ nm des *cis*-Isomers **15** verkürzte. Um den Entstehungsmechanismus dieser Superhelices zu bestimmen, wurden Vergleichsamphiphile mit unterschiedlichen Kopfgruppen synthetisiert. Es zeigte sich, dass eine Vergleichsverbindung ohne sterischen Anspruch (Methylester, anstelle der Azobenzolfunktion) lediglich in der Ausbildung von stäbchenförmigen Micellen resultierte (Abbildung 3.3.4 oben). Wurde der sterische Anspruch dagegen vergrößert, bewirkte dies eine Verdrillung der resultierenden Stäbchen. Somit wurde ein zusätzlicher helikaler Charakter induziert wodurch die superhelicale Natur der Strukturen bewiesen werden konnte (Abbildung 3.3.3 C unten).

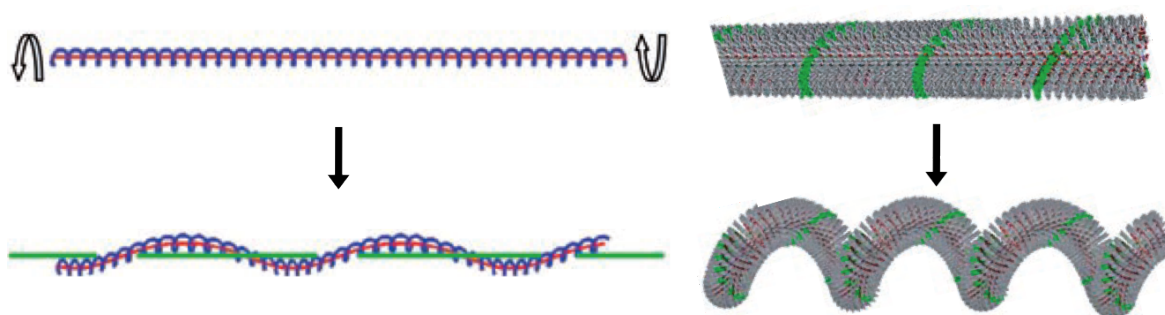


Abb. 3.3.4 Das Schema zeigt das Zustandekommen der Superhelix durch analoge Verbindungen des Amphiphils **14**. Ähnlich wie bei einer Metallfeder (oben) führt eine Verdrehung der beiden Enden in unterschiedliche Richtungen zu einer Bildung einer Superhelix (unten), also einer Helix von einer Helix. (Reprinted with permission)^[49]

Weitere Messungen ergaben, dass der Grad der Verdrehung direkt mit der Größe bzw. dem sterischen Anspruch der Kopfgruppe zusammenhängt. Daraus konnte geschlussfolgert werden, dass eine Vergrößerung des sterischen Anspruches eine Verkleinerung des Steigungswinkels verursachte. Aufgrund der unterschiedlichen

räumlichen Ausdehnungen der beiden Azobenzol-Isomere *trans*-**14** und *cis*-**15** konnten somit die unterschiedlichen Steigungswinkel der beiden Isomere erklärt werden.^[50,51]

Aufgrund der Reversibilität des Schaltprozess von *trans*- zu *cis*-Azobenzol durch die Wechselwirkung mit Tageslicht bestand des Weiteren die Möglichkeit nach der erfolgreichen Verkürzung von Superhelices durch UV-Licht zum Ausgangszustand zurückzukehren. Eine potentielle Einsatzmöglichkeit dieses Konformationspaares **14/15** könnte bei künstlichen Muskeln und somit als treibende Kraft in Mikromaschinen gefunden werden.

Eine photoinduzierte konformelle Änderung kann jedoch nicht nur eine Umorganisation bereits bestehender Aggregate verursachen. Übersteigt die Zunahme des sterische Anspruchs eine kritische Grenze kann dies auch in einer reversiblen Zerstörung bestehender Strukturen resultieren. Dieses Prinzip wurde von Wang et al. dazu genutzt um eine reversible Zerstörung von Vesikel zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde die positiv geladene Azoverbindung **16** mit dem doppelt hydrophoben Blockcopolymer **17** in Lösung kombinierten (Abbildung 3.3.5).^[52]

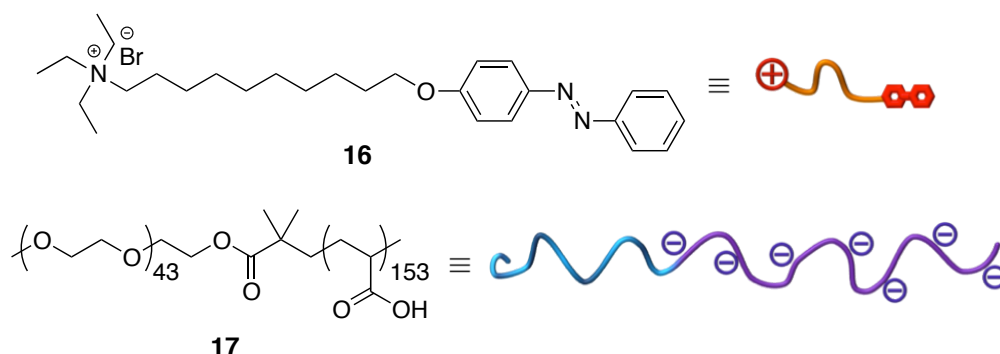


Abb. 3.3.5 Chemische Struktur der Azoverbindung **16** und des doppelt hydrophoben Blockcopolymers **17** und deren schematische Illustration.

Bei diesem System wurde die Tatsache genutzt, dass die jeweiligen *cis*- bzw. *trans*-Isomere von mit Azobenzol funktionalisierten Tensiden unterschiedliche kritische Mizellenkonzentrationen (KMK) aufweisen. Diese KMK entspricht der jeweiligen Konzentration, ab welcher die Bildung von Micellen in Lösung beobachtet werden kann.^[53,54]

Wurden beiden Verbindungen **16** und **17** in Wasser gemischt, konnte die Ausbildung von vesikulären Strukturen mit doppelwandigen Membranen detektiert werden. Hierbei bestand der strukturelle Aufbau der Vesikelwände darin, dass die Ladungen im Inneren zentriert waren, während die hydrophilen PEG-Ketten zum Lösemittel hin orientiert vorlagen (Abbildung 3.3.6).

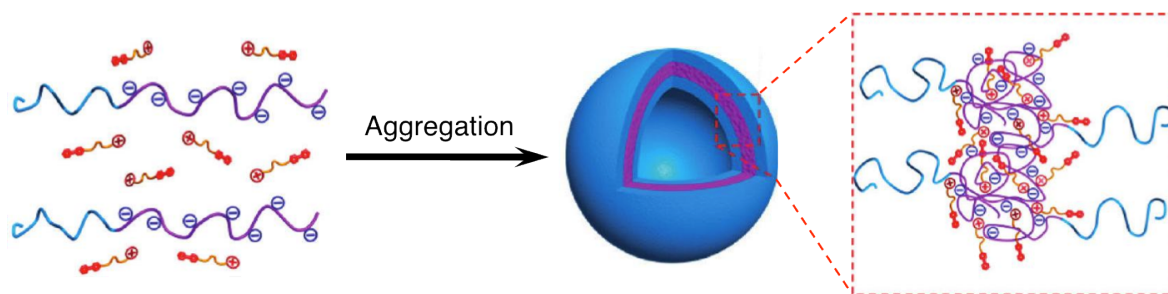


Abb. 3.3.6 Die schematische Darstellung zeigt die Vesikelbildung durch die Kombination von **16** und **17** in Wasser. (Reprinted with permission)^[52]

Um bei dem Substanzgemisch jedoch eine Selbstaggregation von **16** zu verhindern, wurden alle Messungen bei einer Gesamtkonzentration durchgeführt, die deutlich geringer als die KMK von **16** war. Anhand von DLS-Messungen und TEM-Aufnahmen konnte daraufhin gezeigt werden, dass die Vesikel des *trans*-**16/17**-Gemisches in Wasser einen durchschnittlichen Durchmesser von 70–80 nm aufwiesen. Durch eine induzierte *trans-cis*-Isomerisierung mit UV-Licht (365 nm für 300 Sekunden) konnte darauf Folgend die Zerstörung der Vesikel verursacht werden (vergleiche Abbildung 3.3.7 B).

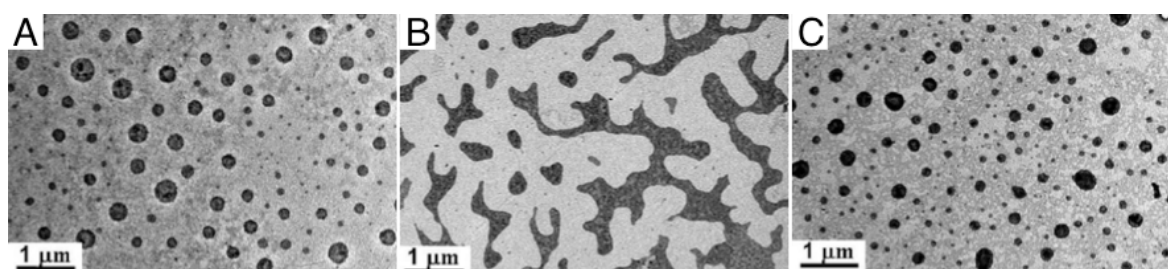


Abb. 3.3.7 Die TEM Aufnahmen zeigen die Vesikel, welche durch die Kombination von *trans*-**16** und **17** gebildet werden (A); Nach der Bestrahlung mit UV-Licht wurden diese Vesikel zerstört (B), konnten aber durch anschließende Wechselwirkung mit Tageslicht wiedergewonnen werden (C). (Reprinted with permission)^[52]

Aufgrund der reversiblen Natur der *cis/trans*-Isomerisierung konnte durch die Wechselwirkung mit Tageslicht die Wiederherstellung der Vesikel erzielt werden.

Als Ergebnis konnte mit dem Gemisch bestehend aus **16** und **17** ein System entwickelt werden, bei welchem durch die Wechselwirkung mit Licht eine reversible Öffnung von Vesikeln ermöglicht wurde. Eine potentielle Anwendung eines solchen Systems könnte in dem Transport und der gezielten Freisetzung von in den Vesikeln eingeschlossenen Materialien resultiert.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass durch die Kombination von supramolekularen Systemen mit photoaktiven funktionellen Gruppen ein breites Spektrum

an strukturellen Veränderungen erzielt werden kann. Aufgrund der einfachen und sehr genauen Kontrolle dieses reversiblen Schaltprozesses, findet dieses Prinzip eine große Anwendung bei supramolekularen Systemen. Dies kann anhand der großen Anzahl an Veröffentlichungen der letzten Jahre nachvollzogen werden.^[55,56]

Allerdings müssen auch die Nachteile der Photoschaltbarkeit bei der großtechnischen Anwendung berücksichtigt werden. So ist der reversible Charakter der Schaltung durch die limitierte Lebensdauer der funktionellen Gruppen begrenzt. Vor allem aber limitiert die Schädigung von lebenden Zellen und Biomaterialien durch die verwendeten UV-Strahlen dieses Prinzip in seiner biologischen Anwendbarkeit.

3.3.2 Variable Temperaturen als externer Trigger

Der wesentliche Vorteil der photoinduzierten Schaltbarkeit von supramolekularen Systemen besteht darin, dass die molekulare Umgebung der Monomere nur sehr wenig beeinflusst wird. Eine weitere Möglichkeit mit ebenfalls nur geringem Einfluss kann durch eine Varianz der Temperatur erzielt werden. Da supramolekulare Aggregate auf nichtkovalente Wechselwirkungen basieren, ist die Aggregation oft sehr sensibel für Änderungen gegenüber der Temperatur. Dies wird vor allem bei Betrachtung der Gleichung F.5 in Abbildung 3.3.8 ersichtlich, die belegt dass die Assoziationkonstante direkt mit der Temperatur zusammenhängt.

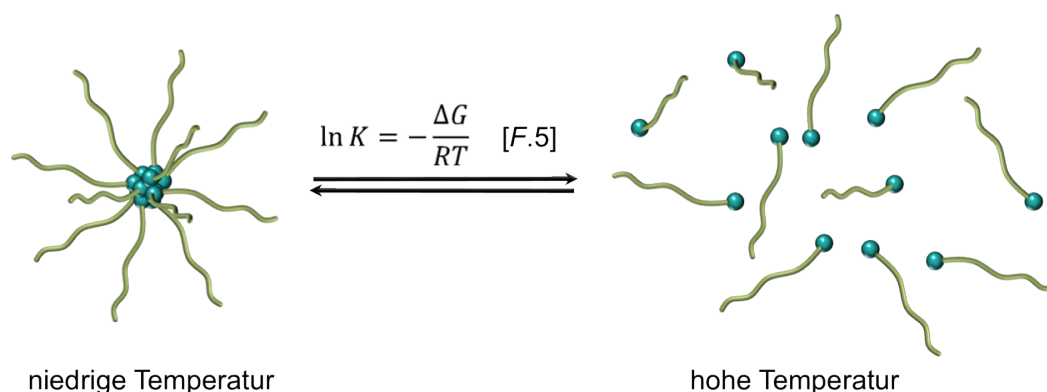


Abb. 3.3.8 Veränderungen der Temperatur haben einen direkten Einfluss auch das Aggregationsverhalten von supramolekularen Systemen. So wird bei einer Temperaturerhöhung meist eine Deaggregation in die monomeren Bestandteile beobachtet.

Mit der Variationen der Temperatur besteht somit ein einfach durchzuführender externer Stimulus, der direkt das Aggregationsverhalten von Nanostrukturen beeinflusst. Hierbei werden jedoch andere physikalische Eigenschaften wie totale Konzentration der Monomere oder die Polarität des Lösemittels nicht beeinflusst. Größter Vorteil ist bei

dieser Methode die einfache Durchführ- und Reproduzierbarkeit der Messungen. Allerdings kann bei einer Variation der Temperatur meist keine wirkliche strukturelle Veränderung einer supramolekularen Aggregation beobachtet werden. Stattdessen wird bei einer Temperaturerhöhung meist eine Deaggregation in die monomeren Bestandteile beobachtet (Abbildung 3.3.8). Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die Stärke der Assoziation mit steigender Temperatur deutlich abnimmt.^[57,58] Dieser Effekt kann jedoch dazu verwendet werden, das Modell der Aggregation zu bestimmen (vergleiche Kapitel 3.1).

Jedoch sind auch Beispiele bekannt, bei denen eine Erhöhung der Temperatur nicht zu einer Deaggregation führt. Dies kann vor allem bei Systemen beobachtet werden, die PEG-Ketten zur Förderung der Löslichkeit aufweisen. Diese funktionellen Gruppen sorgen für einen hydrophilen Charakter der Moleküle, wodurch sie in wässrigen Medien löslich werden. Bei Erhöhung der Temperatur kann dieser hydrophile Charakter in einen hydrophoben umgekehrt werden. Daraus folgt, dass die Moleküle nicht mehr löslich sind und aus der Lösung ausfallen.^[59] Die mechanistische Erklärung für diesen Sachverhalt besteht darin, dass PEG-Ketten bei niedrigen Temperaturen hydratisiert und somit hydrophil sind. Wird eine kritische Temperatur T_k überschritten, führt dies zu einer Dehydratisierung der PEG-Ketten. Hierdurch wird der hydrophile Charakter der PEG-Ketten in einen hydrophoben überführt. Dieser Effekt ist schematisch in Abbildung 3.3.9 dargestellt.

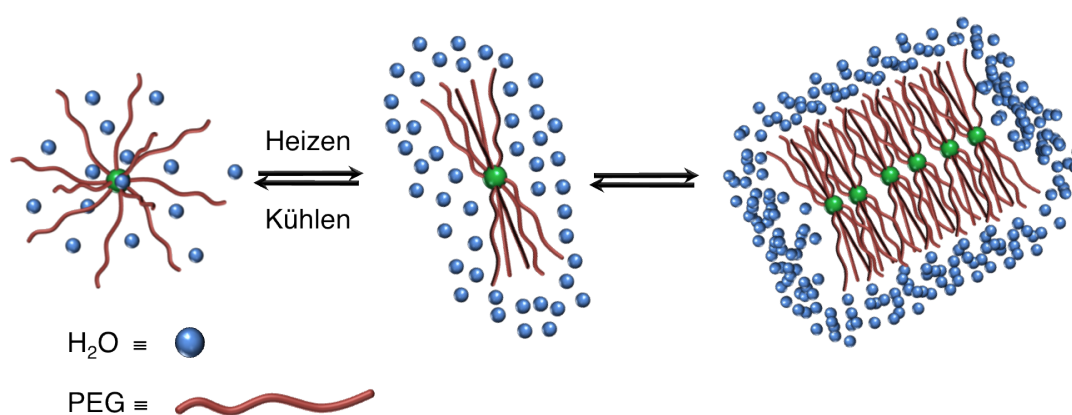


Abb. 3.3.9 Eine Temperaturerhöhung bewirkt eine Dehydratisierung von PEG-Ketten, was eine deutliche Veränderung des Aggregationsverhaltens der Moleküle bewirkt.

Ein ähnlicher Effekt kann vor allem bei temperaturempfindlichen Block-Copolymeren wie Poly(*N*-Isopropylacrylamiden) (PNIPAM) und dessen Derivaten beobachten werden. Eine bemerkenswerte charakteristische Eigenschaft dieser Substanzen ist ihre sehr niedrige untere kritische Löslichkeitstemperatur (LCST). Diese entspricht der Temperatur oberhalb welcher das betrachtete Material nicht mehr löslich ist. Im Fall von PNIPAM kann

in wässrigen Medien eine abrupte konformelle Änderung von wasserlöslichen Bändern hin zu hydrophoben Kugeln beobachtet werden.^[60,61] PNIPAM ist hierbei ein ungeladenes Polymer (in Abbildung 3.3.10 roter Molekülabschnitt) das in Wasser eine LCST von 32 °C hat. Unterhalb dieser Temperatur sorgen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Polymerketten und einzelnen Wassermolekülen dafür, dass das Polymer in dem Lösemittel gelöst vorliegt. Dieser hydrophile Charakter lässt sich allerdings in hydrophob umkehren, indem die Temperatur die LCST übersteigt. Dies resultiert in neuen **intermolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den C=O und den N–H Funktionen welche im Vergleich zu den zuvor bestehenden Wasserstoffbrücken deutlich an Dominanz gewinnen. Als ein Ergebnis entsteht ein polymeres Netzwerk, wodurch sich eine wasserunlösliche Phase bildet. Die charakteristische LCST dieser PNIPAM-Einheiten lässt sich jedoch sowohl durch Veränderungen der Molekülmasse als auch durch andere chemische Modifikationen variieren.

Dieses Prinzip wurde von You und Oupicky bei ihrem Y geformtem Block-Copolymer **18** verwendet. Bei diesem wurde die PNIPAM-Einheit (rot in Abbildung 3.3.10) mittels eines Lysin Linkers (blau) mit einer PEG-Einheit (grün) verknüpft.

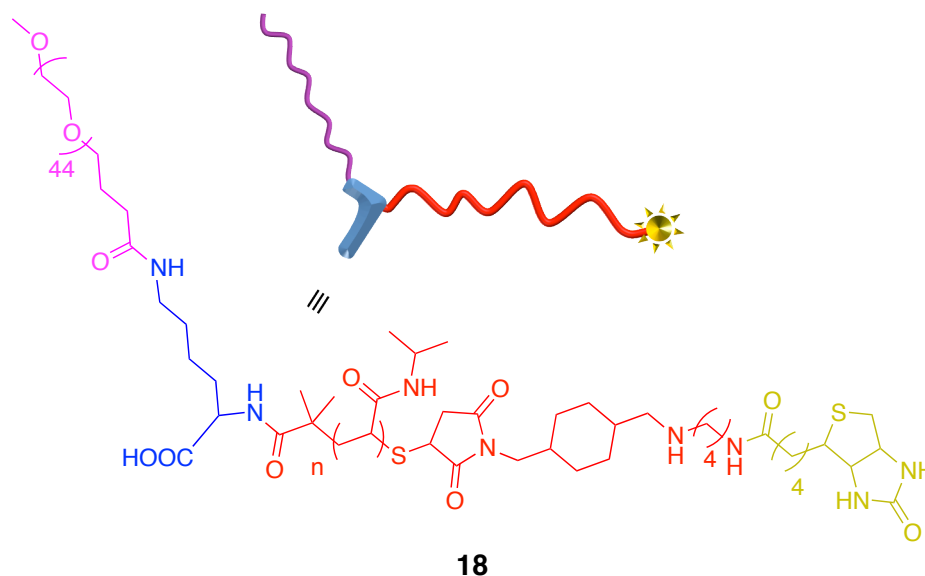


Abb. 3.3.10 Chemische Molekülstruktur des PNIPAM basierten Block-Copolymers **18** und dessen schematischer Präsentation.

Zusätzlich wurde die anderen PNIPAM-Peripherie durch eine Biotin Einheit (violett) funktionalisiert, wodurch die Detektion der gebildeten Aggregate erleichtert werden sollte.^[62]

Temperaturabhängige DLS-Messungen der Verbindung **18** in Wasser ergaben eine Zunahme des hydrodynamischen Radius ab 31 °C von 40 auf über 120 nm. Anhand dieser Experimente konnte eindeutig eine LCST von 31 °C ermittelt werden. Als

Erklärungsmodell für die beobachtete Aggregation wurde angenommen, dass die Poly-PNIPAM-Einheiten in einen sehr dichten hydrophoben Kern kollabierten. Die PEG-Ketten waren bei dieser Aggregation zum wässrigen Medium hin orientiert, wodurch die gesamte Struktur in Lösung blieb. Bei diesem strukturellen Aufbau wurden die Biotin-Einheiten in dem Kern der wasserlöslichen Micellen gebunden und somit wie in Abbildung 3.3.11 ersichtlich vom Lösemittel abgeschirmt.

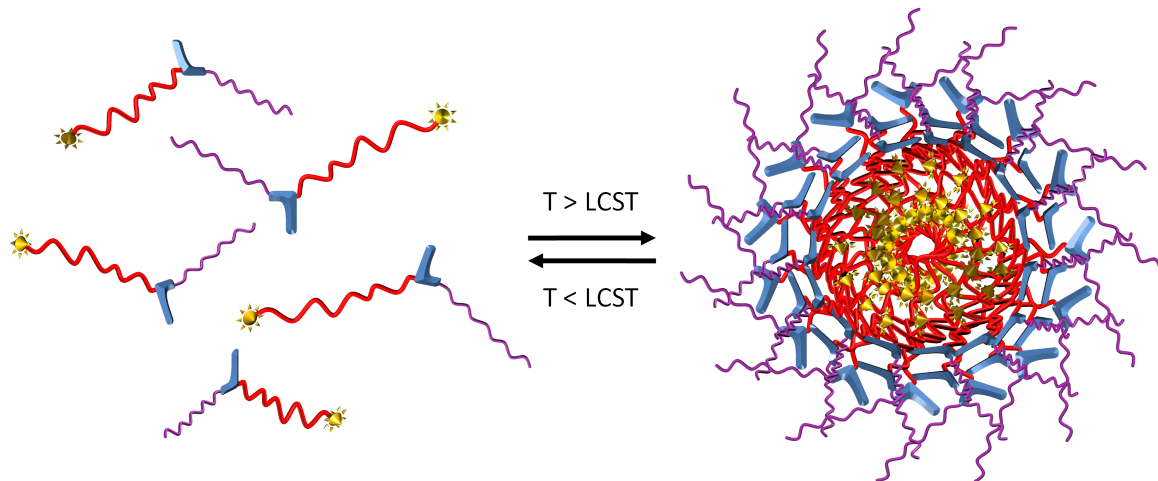


Abb. 3.3.11 Schematische Präsentation der temperaturinduzierten Aggregation des Block-Copolymers **18**.

Dieser Mechanismus der Aggregation konnte weitergehend durch eine Konkurrenzaggregation mit Avidin bestätigt werden. Dieses ist ein Glycoprotein, welches mit hoher Selektivität Biotin mit einer Bindungskonstante von $K_a = 10^{15} \text{ M}^{-1}$ in Wasser bindet.^[63] Die Zugabe von Avidin in eine Lösung von **18** oberhalb der LCST ergab, dass aufgrund der dichten Mizellenbildung lediglich 10% der ursprünglichen Biotin-Konzentration zugänglich war. Sank die Temperatur unterhalb 31 °C standen aufgrund der Deaggregation sämtliche Biotin-Einheiten zur Verfügung. Somit konnten diese im Folgenden vollständig durch die Avidinproteine komplexiert werden. Durch eine Erhöhung der Temperatur wurde im Anschluss daran eine erneute Mizellenbildung ausgelöst, wodurch die gebundenen Avidinproteine im Inneren dieser Nanostrukturen eingeschlossen wurden. Somit ergab sich die Möglichkeit, Peptide wie Avidin gezielt in Micellen durch Temperaturerhöhung einzubinden und bei Bedarf durch eine extern herbeigeführte Temperaturerniedrigung erneut frei zu setzen. Dies öffnete die Tür für eine potentielle Anwendung in der Biomedizin oder der Diagnostik.

Anhand dieses Beispiels konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der Temperatur nicht nur eine Deaggregation von Nano-Strukturen bzw. das Ausfallen von Verbindungen mit PEG-Funktionalitäten verursacht. Durch eine gezielte Kombination von

mehreren funktionellen Gruppen, wie zum Beispiel PEG und PNIPAM, entstehen neue Materialien, welche durch die Variation der Temperatur eine reversible Umorganisation von Aggregaten ermöglichen.

3.3.3 Einflüsse der Konzentration auf Aggregationsprozesse

Ähnlich wie die Variation der Temperatur kann auch eine Veränderung der Konzentration eine Umorganisation von Aggregaten verursachen. Analog zu einer Erhöhung der Temperatur verursacht eine Erniedrigung der Konzentration jedoch meist lediglich eine Deaggregation der beobachteten Oligomere.^[64–66] Dies wird anhand der Formel F.6 der Gleichgewichtskonstante K ersichtlich (Abbildung 3.3.12). Diese demonstriert, dass der Grad der Aggregation direkt mit der Konzentration der beteiligten Moleküle in Verbindung steht.

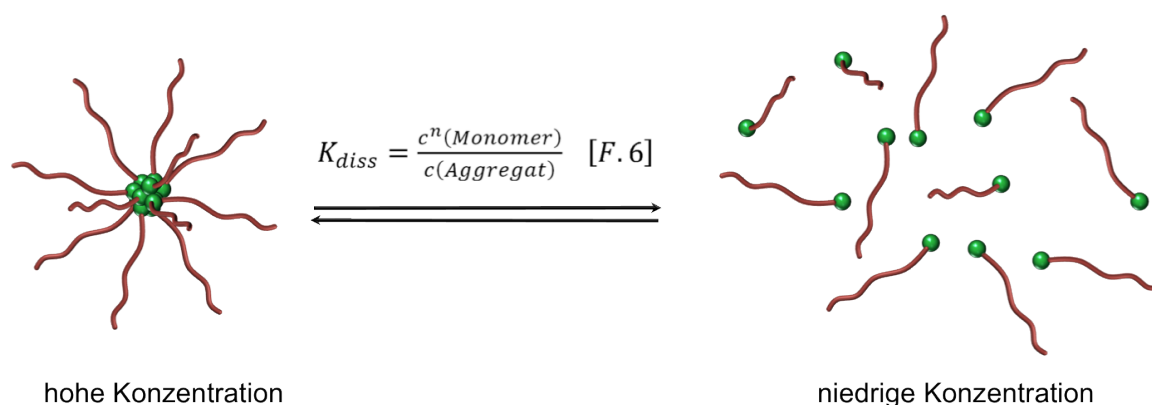


Abb. 3.3.12 Eine Veränderung der Konzentration hat einen direkten Einfluss auch das Aggregationsverhalten von supramolekularen Systemen. So wird bei einer Konzentrationserniedrigung meist eine Deaggregation in die monomeren Bestandteile beobachtet.

Dieser Effekt kann, analog zu einer Erhöhung der Temperatur dazu verwendet werden, das Modell der Aggregation von supramolekularen Nanostrukturen zu ermitteln (vergleiche Kapitel 3.1). Hierbei kommen konzentrationsabhängige Messungen vor allem dann zum Einsatz, wenn die verwendeten Substanzen temperatursensitiv sind oder Lösemittel verwendet werden, die über einen geringen Siedepunkt verfügen. In diesem Zusammenhang kann jedoch nicht ohne weiteres von einem einfachen, reversiblen Prozess gesprochen werden. Eine Konzentrationserniedrigung kann verhältnismäßig einfach durch eine Verdünnung der beobachteten Lösung bewerkstelligt werden. Der umgekehrte Prozess, eine Erhöhung der Konzentrationen, wird dagegen nur durch eine Destillation mit erhöhter Temperatur ermöglicht. Dies kann die eindeutige Reversibilität

der konzentrationsabhängigen Schaltbarkeit durch zusätzliche temperaturbedingte Effekte wesentlich erschwert.^[65,67]

Aktuelle Beispiele belegen jedoch, dass Systeme durchaus während eines Deaggregationsprozesses mehrere unterschiedliche Aggregationsformen durchlaufen können.^[68] Dies konnte unter Anderem von García et al. anhand von Verbindung **19** bewiesen werden (Abbildung 3.3.13).^[69]

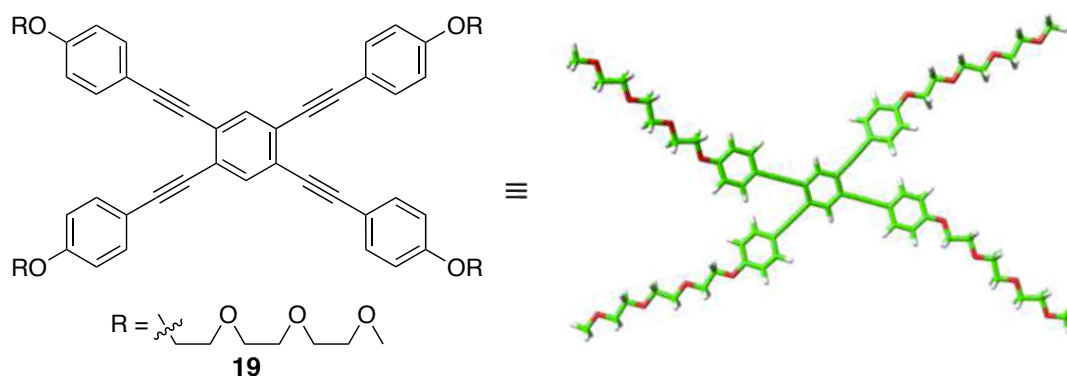


Abb. 3.3.13 Chemische Molekülstruktur von Verbindung **19** und dessen schematische Präsentation. (Reprinted with permission)^[69]

Anhand von UV/Vis- und NMR-Verdünnungsexperimenten konnte gezeigt werden, dass während einer Deaggregation von Verbindung **19** eine Transformation von Vesikeln hin zu ringförmigen Strukturen stattfand. Es wurde angenommen, dass bei hohen Konzentrationen die vesikulären Strukturen durch eine ekliptische Anordnung der aromatischen Kerne zustande kamen. Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass eine „face-to-face“ Anordnung der π - π -Stapel vorlag, welche durch weitere van-der-Waals-Wechselwirkungen der TEG-Ketten unterstützt wurden.

DLS-Messungen und AFM/TEM-Aufnahmen bestätigten des Weiteren, dass eine konzentrationsabhängige Aggregation von **19** in einem Wasser/Acetonitril-Gemisch vorlag. Hierbei konnte das Modell der Aggregation eindeutig einem isodesmischen Verlauf zugeordnet werden. Anhand von Abbildung 3.3.14 wird ersichtlich, dass bei einer Konzentration von ca. 10^{-4} M Vesikel mit einem Radius von 100–200 nm in Lösung vorlagen. Dagegen existierten bei einer 100-fach geringeren Konzentration (10^{-6} M) lediglich ringförmige Aggregate mit einem äußeren Radius von 250 nm und einem Inneren von 150 nm.

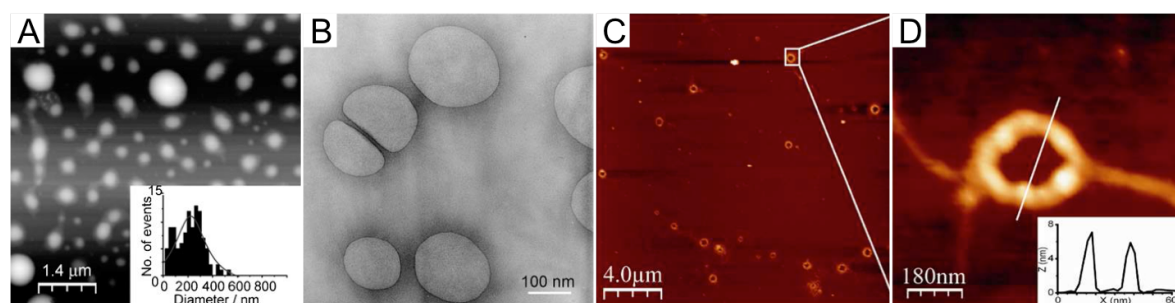


Abb. 3.3.14 Die TEM-Aufnahmen (A, B) der vesikulären und die AFM-Aufnahmen (C, D) der ringförmigen Aggregate belegen, dass durch Verbindung **19** bei unterschiedlichen Konzentrationen variable Strukturen bilden kann. (Reprinted with permission)^[69]

Diese konzentrationsabhängige Aggregation wurde von den Autoren wie in Abbildung 3.3.15 erklärt: Bei einer unendlichen Verdünnung liegen alle Moleküle isoliert vor, es findet keine Aggregation statt. Wird die Konzentration auf $\approx 10^{-6}$ M erhöht kommt es zur Ausbildung länglicher Stäbchen. Ihr Zustandekommen wurde durch eine longitudinale Anordnung der Amphiphile **19** erklärt, wobei diese Struktur eine Maximierung der π - π -Wechselwirkungen ermöglichte. Durch den Ringschluss kommt es im Laufe der Aggregation zu einer weiteren Optimierung der π - π -Wechselwirkungen wodurch die Entstehung der cyclischen Strukturen erklärt werden konnte. Ab einer Konzentration von $\geq 10^{-4}$ M, fand schließlich eine Transformation der Ringstrukturen zu den beschriebenen Vesikeln statt. Hierbei wurde die Ausbildung von multimolekularen, π -gestapelten, gebogenen Segmenten von **19** als Ursache der Vesikelbildung angegeben (Abbildung 3.3.14 rechts).

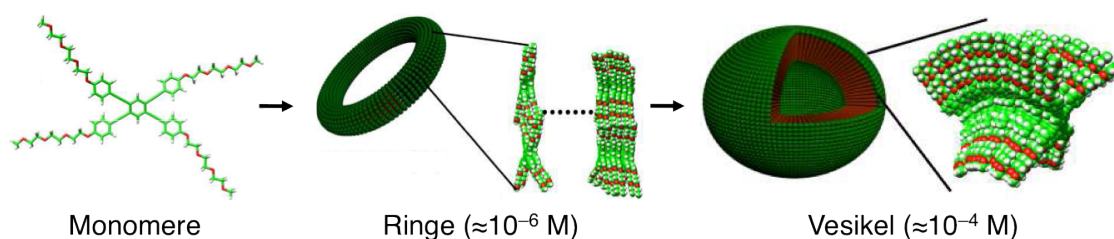


Abb. 3.3.15 Die schematische Präsentation gibt den Aggregationsprozess des Amphiphils **19** bei unterschiedlichen Konzentrationen wieder. (Reprinted with permission)^[69]

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine Verdünnung von supramolekularen Strukturen nicht ausschließlich einen Deaggregation in die korrespondierende Monomere bedeutet. Stattdessen können während eines solchen Prozesses unterschiedliche Aggregationsformen durchlaufen werden.

3.3.4 Lösemittelabhängige Aggregation von supramolekularen Systemen

In den vorhergehenden Kapiteln wurden die Einstrahlung von Licht und die Variation der Temperatur bzw. der Konzentration als Beispiele für eine externe Einflussnahme auf bestehende Aggregate genannt. Diese Veränderungen haben dabei nahezu keinen direkten Einfluss auf die betrachteten Monomere. Dieser Sachverhalt verändert sich jedoch gravierend bei einer Variation der Lösemittel. Nach dem bekannten Prinzip „Gleiches löst Gleiches“ kann dies einfach durch die unterschiedlichen Polaritäten der verwendeten Medien erklärt werden. Die Dielektrizitätskonstanten der gewöhnlich verwendeten Lösemittel variiert von $\epsilon = 1.9$ für *n*-Hexan bis hin zu $\epsilon = 78$ für Wasser.^[70] Es ist bekannt, dass Moleküle oder deren Aggregate meist nur in einem Medium mit einer ähnlichen Polarität löslich sind. Eine Erhöhung oder Erniedrigung der Polarität durch Zugabe von anderen Lösemitteln hat somit zur Folge, dass Verbindungen eine stark veränderte Löslichkeit aufweisen. Hierbei wurden die Begriffe hydrophil bzw. hydrophob geprägt. Diese geben an, ob ein Moleküle oder eine funktionelle Gruppe in einem wässrigen Medium löslich oder unlöslich ist. Einen noch stärkeren Effekt kann allerdings durch den Austausch von aprotischen mit protischen Lösemitteln beobachtet werden. Hierbei können konkurrierende Wasserstoffbrücken zwischen den Lösemittelmolekülen und den gelösten Verbindungen auftreten. Dies hat einen direkten Einfluss auf die Art der Aggregation, da Bindungen gebrochen bzw. neu gebildet werden.

Ein Sonderfall kann bei Molekülen beobachtet werden, welche sowohl über eine hydrophile als auch über eine hydrophobe Funktionalität verfügen. Ein bekanntes Beispiel hierfür sind die Fettsäureanionen. Bei diesen kann durch einen Wechsel des Lösemittels eine Umkehr des Aggregationsverhaltens ausgelöst werden (Abbildung 3.3.16).

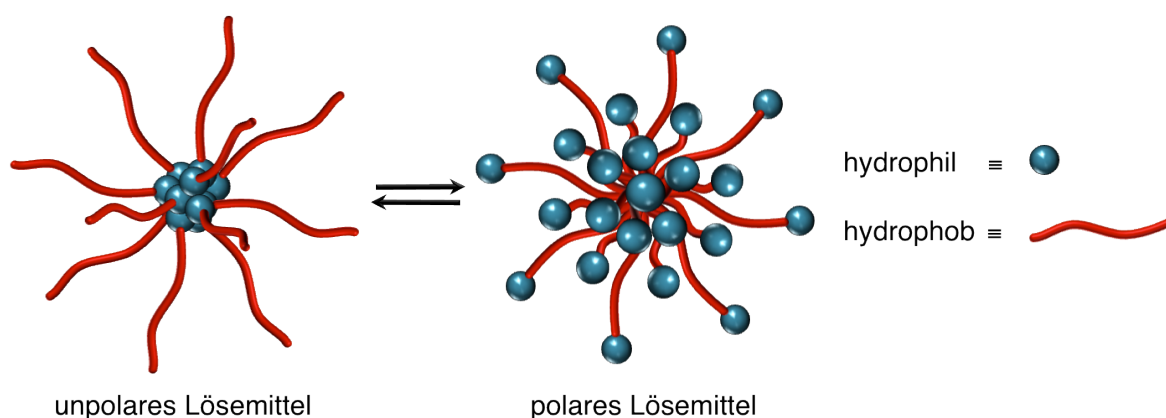


Abb. 3.3.16 Eine Veränderung der Polarität eines Lösemittels kann im Falle von Fettsäureanionen eine Umkehr des Aggregationsmechanismus bewirken. Dies resultiert in der Ausbildung von sogenannten inversen Micellen.

Aida et al. nutzten diesen Effekt beim Amphiphil **20**, dessen Kern aus einem Hexa-peri-Hexabenzocoronen (HBC) besteht. Dieser ist an der einen Seite mit C₁₂- und auf der anderen mit TEG-Ketten funktionalisiert (Abbildung 3.3.17).^[71]

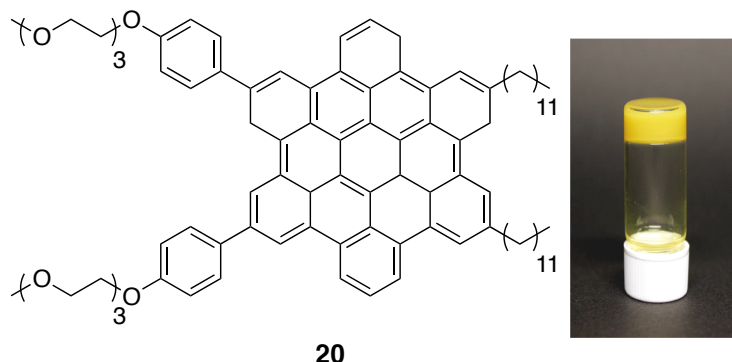


Abb. 3.3.17 Chemische Molekülstruktur von Verbindung **20**, die in Lösung eine gelbe, gelartige Aggregation aufweist. (Reprinted with permission)^[71]

Eine durchgeführte elektronische Absorptionsspektroskopie von Verbindung **20** in THF offenbarte die charakteristische Eigenschaft von π -gestapelten Aggregaten. Je nach Probenpräparation konnte entweder ein gelbes Gel (Abbildung 3.3.17 rechts), oder große, schlecht lösliche Partikel isoliert werden. SEM- und TEM-Bilder beider Materialien ergaben, dass in beiden Fällen faserige Nanostrukturen mit hohem Längenverhältnis vorlagen. Des Weiteren wurde ersichtlich, dass diese Aggregate aus hohlen Röhren bestanden, die einen inneren Durchmesser von 14 nm und einen Äußeren von 20 nm aufwiesen (Abbildung 3.3.18). Bei Anwesenheit von Wasser während der Probenpräparation änderten sich diese strukturelle Eigenschaft jedoch schlagartig. Bei einem Wasser/THF Gemisch (20/80; v/v) wurden die vormals kompakten Röhrchen in offene, federartige Strukturen transformiert (Abbildung 3.3.18 C, D).

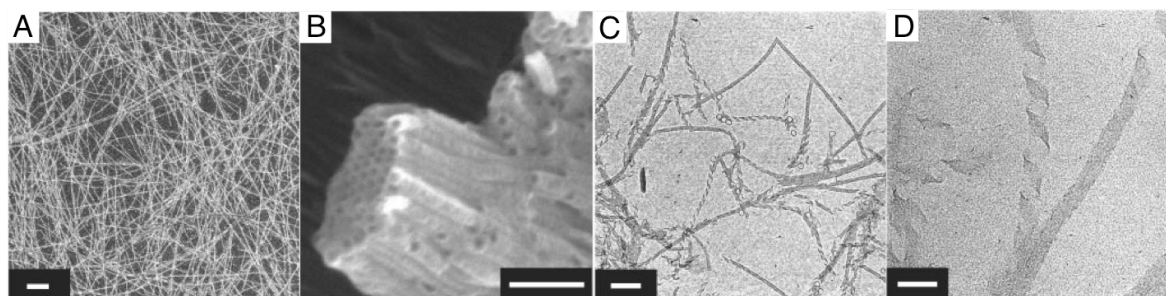


Abb. 3.3.18 Die SEM Aufnahme zeigen die Aggregation von Verbindung **20** in reinem THF (A, B) und in einem THF/Wasser (C, D) Gemisch (Skalenbalken: A=1.0 μm; B=100 nm; C=200 nm; D=50 nm). (Reprinted with permission)^[71]

Die Autoren gaben an, dass die röhrenartigen Strukturen bei reinem THF durch das Aufrollen von pseudo Graphitschichten gebildet wurden. Das Zustandekommen dieser

Schichten aus π -gestapelten Molekülen von **20** ist schematisch in Abbildung 3.3.19 dargestellt. Aufgrund der gemessenen Wandstärke der Röhren (3 nm) wurde von einer bimolekularen Schicht ausgegangen. Weiterhin wurde angenommen, dass die C₁₂-Ketten ineinander verwoben vorlagen und somit die zweifache Schichtstruktur zusammen gehalten wurde. Dies bedeutete auch, dass die TEG-Ketten zum Lösemittel sowohl inner- als auch außerhalb der Nanoröhren orientiert vorlagen, wodurch eine mehrfache Schichtstruktur verhindert wurde.

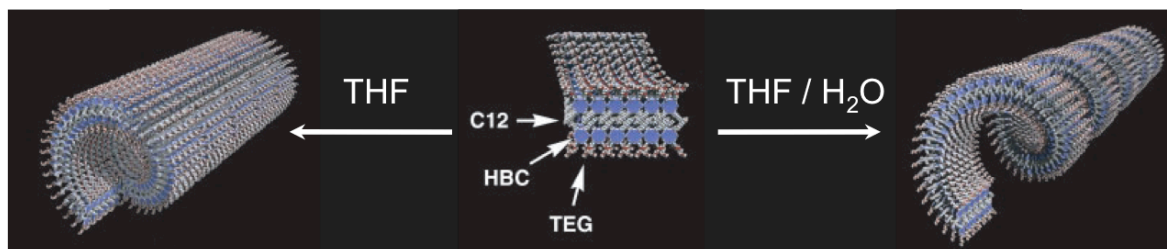


Abb. 3.3.19 Die schematische Darstellung zeigt die Aggregation des Amphiphils **20** in den jeweiligen Lösemittelgemischen. (Reprinted with permission)^[71]

Durch Wasser in der Lösung ändert sich zu einen die Gesamtpolarität des Lösemittels. Von größerer Bedeutung war jedoch, dass dominante Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Lösemittelmolekülen und den TEG-Ketten ausgebildet werden konnten. Durch die Auflockerung der Röhrrchen hin zu der federartigen Struktur erlangten im Folgenden die Wechselwirkung zwischen den Lösemittelmolekülen und den TEG-Ketten von Verbindung **20** eine deutlich stärkere Dominanz. Somit wurde durch die Anwesenheit von Wasser diese offene Struktur wesentlich begünstigt.

Eine größere Varianz der lösemittelabhängigen Aggregation konnten von Sanchez et al. anhand eines Oligophenylene-Ethinen (OPE) **21** demonstriert werden. Je nach Polarität des untersuchten Lösemittels konnte dieses Molekül auf drei unterschiedliche Arten aggregieren. Eine schematische Übersicht ist in Abbildung 3.3.20 zusammengefasst.^[72]

Die Eigenschaften der Selbstaggregation von **21** wurden hierbei durch UV/Vis- und NMR-Verdünnungsexperimente in drei unterschiedlichen Lösemitteln (Acetonitril, Chloroform und Benzol) untersucht. Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass in stärker polaren Lösemitteln wie CD₃CN oder CDCl₃ nicht nur die aromatischen Kerne, sondern auch die hydrophilen TEG-Ketten an der Aggregation beteiligt waren. Im Gegensatz dazu schien in den weniger polaren Lösemitteln wie Benzol ausschließlich der hydrophobe aromatische Kern zur Ausbildung der Nanostrukturen beizutragen. In allen drei Fällen konnte der Mechanismus der Aggregation eindeutig dem isodesmischen Verlauf zugeordnet werden (Abbildung 3.3.21 A).

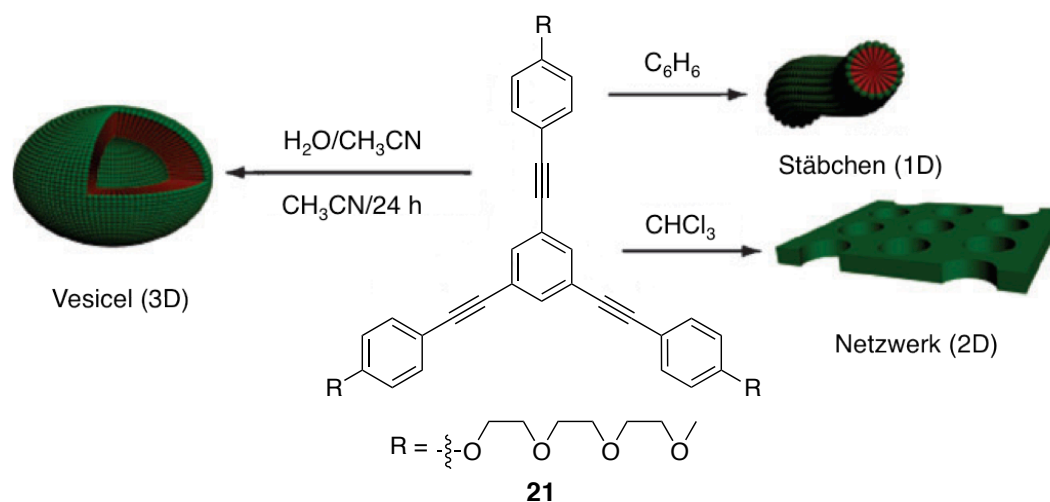


Abb. 3.3.20 Darstellung der Aggregationsmöglichkeiten, welche das OPE 21 in Lösemitteln unterschiedlicher Polarität hat. (Reprinted with permission)^[72]

Durch TEM, SEM und AFM-Aufnahmen konnten daraufhin die Strukturen der unterschiedlichen Aggregate von Verbindung **21** in den jeweiligen Lösemitteln analysiert werden (Abbildung 3.3.21).

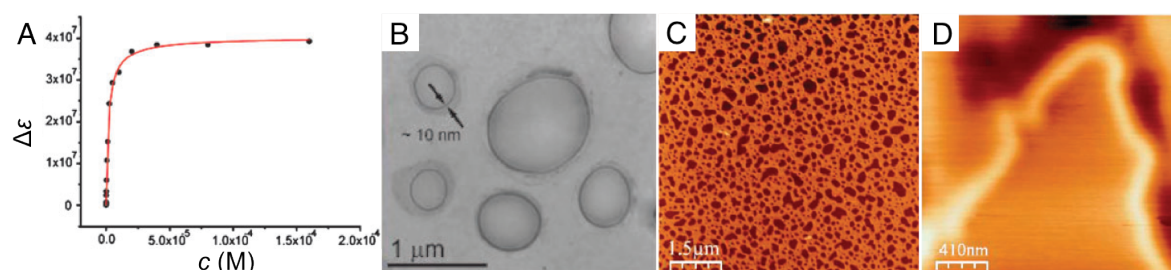


Abb. 3.3.21 Eine exemplarische Auftragung der $\Delta\varepsilon$ -Werte bei unterschiedlichen Konzentration von **21** in Chloroform belegt den isodesmischen Verlauf der Aggregation (A); TEM- (B) und AFM- (C, D) Aufnahmen belegen des Weiteren die unterschiedlichen Aggregationen, die **21** in Acetonitril (B), Chloroform (C) und Benzol (D) annimmt. (Reprinted with permission)^[72]

In dem am stärksten polaren Lösemittel (Acetonitril) wurden Vesikel mit einem Durchmesser von 400 nm detektiert. Dagegen wurde bei einem weniger polaren Lösemittel wie Chloroform eine Transformation dieser Vesikel hin zu netzwerkähnlichen Strukturen beobachtet. Diese zeichneten sich durch eine durchschnittliche Höhe von 2 nm auf der untersuchten Oberfläche aus. Im Falle des am wenigsten polaren Mediums (Benzol) konnten schließlich faserähnliche Objekte mit einem Durchmesser von 3.5 bis zu 100 nm nachgewiesen werden.

Der strukturelle Aufbau der unterschiedlichen Aggregate wurde hierbei wie in Abbildung 3.3.22 angegeben. Eine Wandstärke der Vesikel von ca. 10 nm legte nahe, dass die Vesikelwände durch eine π - π -Stapelung der hydrophoben, aromatischen Kerne

zustande kam. Unterstützt wurde diese These durch die Verwendung des hydrophilen Lösemittel Acetonitril, welches eine gestreckte Konformation der TEG-Ketten auslöste. Im Falle der Netzbildung wurde dagegen eine π -Stapelungen von wenigen Molekülen angenommen, die parallel zur Oberfläche orientiert vorlagen. In diesem Fall käme es zu einer Verzahnung der TEG-Ketten (Abbildung 3.3.22 b). Eine gemessene Netzhöhe von 2 nm stützt diese Annahme.

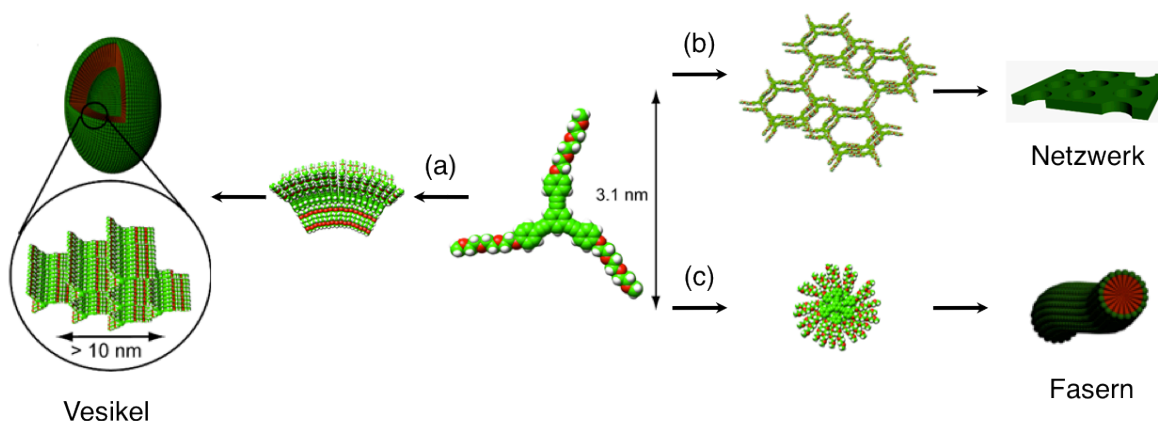


Abb. 3.3.22 Die schematische Darstellung zeigt die der unterschiedlichen Aggregationsmöglichkeiten von **21** in Lösemitteln unterschiedlicher Polarität: Acetonitril (a), Chloroform (b) und Benzol (c). (Reprinted with permission)^[72]

Im Falle des am wenigsten polaren Lösemittels (Benzol) wurde zu Letzt angenommen, dass die einzelnen aromatischen Kerne durch π - π -Stapelbildung hin zu helikalen, faserähnlichen Strukturen aggregierten. Hierbei würde durch eine leichte Verdrehung der Moleküle im Gegensatz zu den vorherigen eine Verzahnung der TEG-Ketten ermöglicht (Abbildung 3.3.22 c).

Anhand der beschriebenen Beispiele konnte zusammenfassend demonstriert werden, dass ein Wechsel des Lösemittels bei supramolekularen Strukturen einen sehr großen Einfluss auf die Aggregation hat. Allerdings ist die Durchführbarkeit der Reversibilität des Schaltprozesses durch den Wechsel der Lösemittelpolaritäten problematisch, da eine Zugabe von Lösemitteln auch stets einen Verdünnungseffekt bewirkt. Eine logische Folge ist, dass nach mehreren Schaltprozessen die Veränderung der Konzentration den Hauptfaktor in dem strukturellen Wechsel von Aggregaten bewirkt.

3.3.5 Strukturelle Variation durch die Zugabe von zusätzlichen Additiven

Durch die Zugabe von zusätzlichen chemischen Verbindungen besteht eine einfache Methode der externen Einflussnahme auf das Aggregationsverhalten von Nanostrukturen. Im Wesentlichen kann dies durch zwei unterschiedliche Methoden erfolgen. Meistens muss eine äquimolare Menge an Substanz zugegeben werden, damit ein merklicher Unterschied in der Aggregation registriert werden kann. In einigen Fällen können jedoch bereits katalytische Mengen ausreichen, um zwischen unterschiedlichen Nanostrukturen zu variieren. Diese beiden Möglichkeiten sind schematisch in Abbildung 3.3.23 dargestellt.

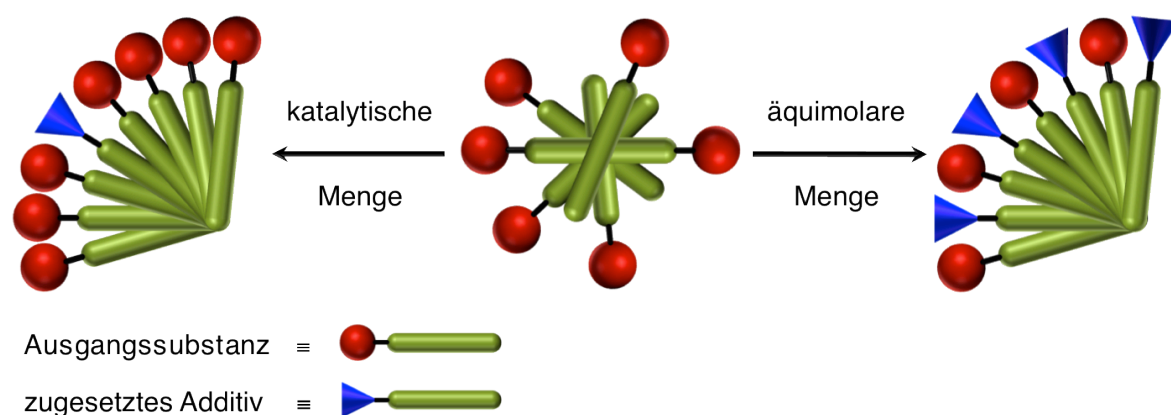


Abb. 3.3.23 Die Zugabe von externen Additiven kann einerseits katalytisch oder äquimolar erfolgen. In beiden Fällen können Änderungen der Aggregation ausgelöst werden.

Die Zugabe einer katalytischen Menge stellt die Standardmethode dar, um eine chirale Information in ein ansonsten achirales Gemisch zu transformiert. Dieses Prinzip wird allgemein chirale Verstärkung oder im amerikanischen Sprachgebrauch „Sergeant and Soldier“-Prinzip genannt. In den meisten beschriebenen Fällen wird diese Methode bei Substanz angewandt, die zu stäbchenartigen Strukturen aggregieren. Hierbei wird aufgrund einer fehlenden chiralen Information ein racemisches Gemisch von helikalen Stäbchen gebildet. Unter gewissen Umständen kann eine kleine Menge eines extern hinzugegebenen chiralen Auxiliars eine chirale Verstärkung verursachen. Dies hat daraufhin zur Folge, dass in dem ehemals racemischen Gemisch ein Enantiomer einer helikalen Stapelung deutlich bevorzugt gebildet wird.^[73]

Diese Methode wurde unter Anderem von Meijer et al. dazu verwendet das Aggregationsverhalten von mehreren Porphyrinanaloga zu steuern. In Abbildung 3.3.24 rechts wird ersichtlich, dass die Porphyrinverbindung **22** und **23** in Methylcyclohexan stäbchenförmige Nanostrukturen bilden.^[74]

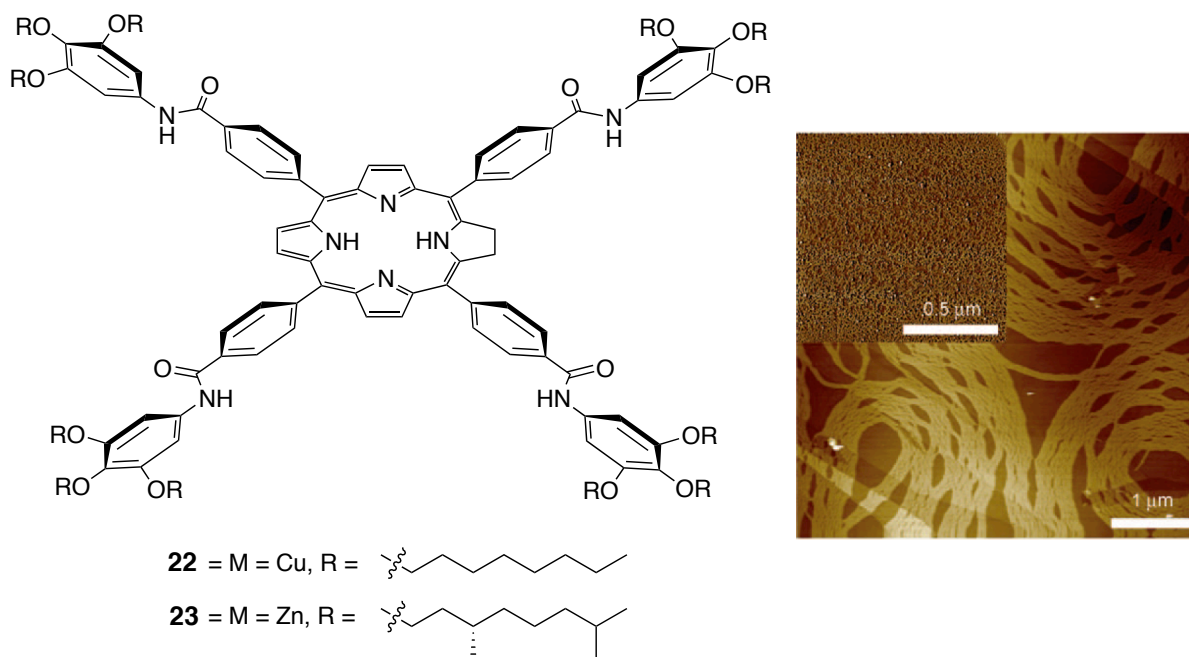


Abb. 3.3.24 Chemischen Molekülstruktur der beiden Porphyrinkomplexe **22** und **23** (links), welche in AFM Aufnahme als stäbchenförmige Aggregate detektiert werden können (rechts exemplarisch an **23** demonstriert). Im oberen linken Eck des AFM-Bildes ist dieselbe Messung bei Anwesenheit des zusätzlichen Komplexbildners Pyridin wiedergegeben. (Reprinted with permission)^[74]

Anhand von UV/Vis-Experimente konnte bewiesen werden, dass die Aggregation durch H-Typ Wechselwirkungen der einzelnen Porphyrine zustande kam. Diese Wechselwirkung ist eine eindimensionale Anordnung von Molekülen, bei welcher die Übergangsmomente der individuellen Moleküle parallel zueinander stehen. Bedeutendes strukturelles Merkmal ist jedoch auch, dass die zentralen Verbindungsachsen der Moleküle senkrecht zueinander stehen („face-to-face“ Anordnungen). Da Verbindung **22** nicht über ein stereogenes Zentrum verfügt, können auch die gebildeten Aggregate keine Vorzugsrichtung bezüglich der helikalen Ausrichtung aufweisen. Eine Lösung von **22** muss somit ein racemisches Gemisch beider Enantiomere enthalten. In der Tat konnte bei CD-Messungen kein charakteristisches CD-Signal detektiert werden. Verbindung **23** hingegen verfügt über mehrere Stereozentren und somit sollte eine Vorzugsrichtung der helikalen Aggregate in Lösung vorliegen. Dies konnte abermals durch das Vorhandensein von eindeutigen CD-Signalen bestätigt werden.^[75]

Zur Überprüfung des Prinzips der chiralen Verstärkung auf das Systemgemisch **22/23** wurden weitere CD-Messungen durchgeführt. Hierbei wurde sukzessiv das Molverhältnis des Porphyrinanalogs **23** in einer Lösung von **22** erhöht. Da eine starke chirale Verstärkung detektiert wurde, konnte somit eindeutig bewiesen werden, dass die chirale

Information der Verbindung **23** auf die Aggregation von **22** übertragen wurde (Abbildung 3.3.25 A).

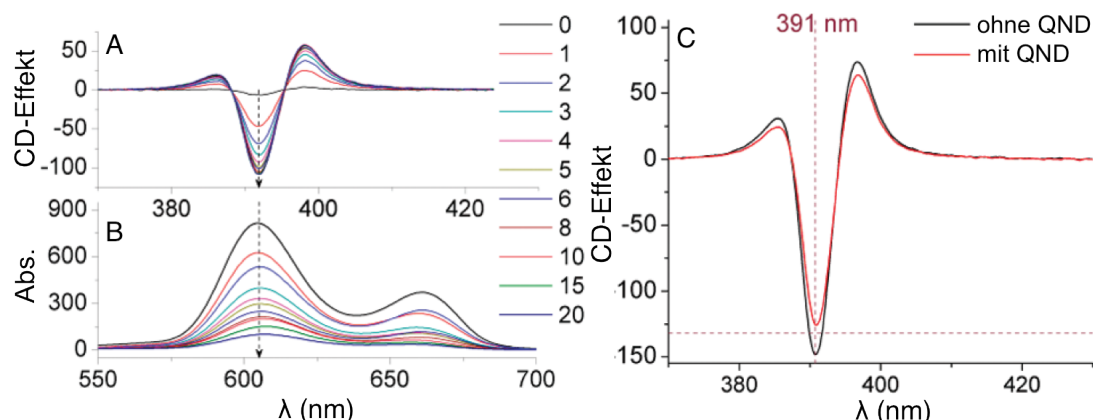


Abb. 3.3.25 Darstellung der CD- (A) und Emissionsspektren (B) bei unterschiedlichen Molverhältnissen von **23** in einer Mischung aus **22** und **23**. Zusätzlich sind CD-Messungen vor und nach der Zugabe von Chinolin (QND) zu einer Lösung von **22** und **23** dargestellt. (Reprinted with permission)^[75]

Der Zink-Komplex **23** weist neben der beschriebenen Aggregation die Eigenschaft auf, mit Chinolin (QND) eine weitere Komplexbildung einzugehen. Diese konnte dazu genutzt werden, um Verbindung **23** aus einem Gemisch zu entfernen. Hierbei zeigte sich, dass bei AFM-Experimenten keine stäbchenförmigen Aggregate detektiert werden konnten (vergleiche die kleine AFM-Aufnahme in Abbildung 3.3.24 rechts). Bei einer Mischung aus **22** und **23** angewandt, konnte jedoch selbst durch einen 10 000-fachen Überschuss an QND lediglich eine leichte Abnahme des CD-Signals nachgewiesen werden (Abbildung 3.3.25 C). Diese Messung bewies, dass ein bevorzugtes Enantiomer der helikalen Aggregation bestehen blieb. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ebenfalls eine Erwärmung des Systems auf 60 °C nicht in der Auslöschung der CD-Signale und somit der chiralen Orientierung resultierte.

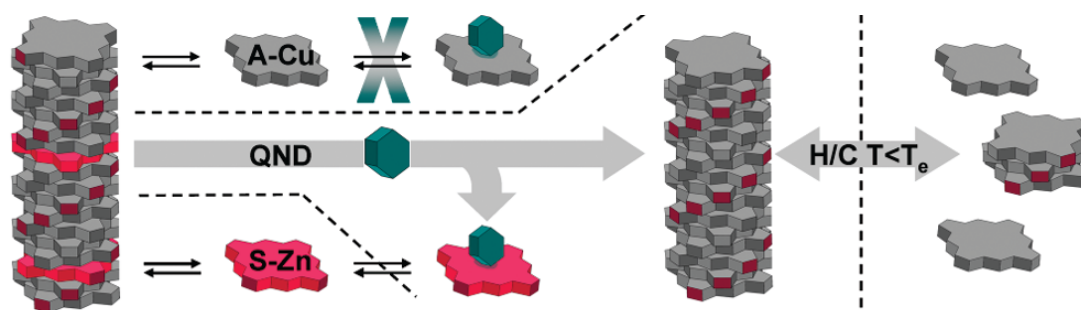


Abb. 3.3.26 Eine selektive Deaggregation mit anschließender chiraler Rückgewinnung durch eine temperaturinduzierte Schaltung ermöglicht ein chirales Gedächtnis bestehend aus einer Mischung aus **22** und **23**. (Reprinted with permission)^[75]

Dieser Zustand war über mehrere Monate stabil, nur eine Erhitzung über die Elongationstemperatur T_e von 63 °C resultierte in der vollständigen Auslöschung der charakteristischen CD-Signale. Eine schematische Zusammenfassung dieses Sachverhalts ist in Abbildung 3.3.26 dargestellt.

Anhand dieser Experimente konnte demonstriert werden, dass eine Lösung in ihre ursprüngliche chirale Form überführt werden konnte, solange ein chiraler Nukleus in Lösung verweilte. Dieser Nukleus diente als neuer Aggregationskeim und gab somit die chirale Vorzugsrichtung der neuen Struktur vor. Dieser Prozess konnte solange wiederholt werden, wie die Elongationstemperatur T_e von 63 °C nicht überschritten wurde. Nach Überschreiten dieser Temperatur kam es zu einer vollständigen Deaggregation des Systems in seine isolierten Monomere wodurch die chirale Information verloren ging. Eine erneute Abkühlung führte somit zur Ausbildung des racemischen Gemisches der helikalen Stäbchen.

Eine chirale Verstärkung kann jedoch nicht nur zur bevorzugten Ausbildung eines Enantiomers bei der Aggregation von helikalen Stapelsystemen führen. Es sind auch Beispiele bekannt, bei denen die Entstehung von neuen Aggregaten mit abweichender Struktur beobachtet wird. Dies wurde eindrucksvoll von Sánchez et al. durch die Kombination der beiden analogen Verbindungen **24** und **25** gezeigt (Abbildung 3.3.27).^[12]

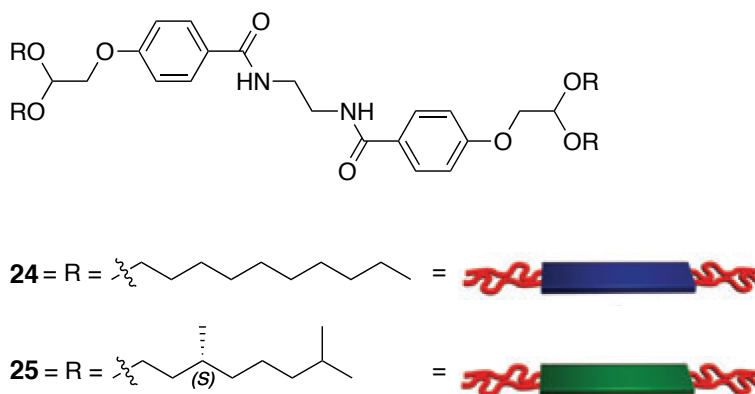


Abb. 3.3.27 Chemische Molekülstrukturen der Verbindung **24** und **25** und ihre jeweilige schematische Präsentation. (Reprinted with permission)^[12]

Beide Verbindungen verfügen über den gleichen aromatischen Kern, der an dessen seitlicher Peripherie lediglich mit unterschiedlichen Alkylketten funktionalisiert wurde. Diese unterscheiden sich im Wesentlichen nur in der Anwesenheit der Stereozentren. Durch NMR-Verdünnungsexperimente konnte gezeigt werden, dass beide über relativ geringe Bindungskonstanten von $K_{a(24)} = 2.88$ und $K_{a(25)} = 3.65 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform verfügten. Dies wurde dadurch begründet, dass jeweils nur zwei Wasserstoffbrücken-

Akzeptoren bzw. Donoren pro Molekül vorlagen und potenzielle π - π -Stapelwechselwirkungen durch das Lösemittel Chloroform nicht begünstigt wurden. Trotz der geringen Assoziationskonstante konnte anhand von SEM-Untersuchungen gezeigt werden, dass Verbindung **24** bei einer Konzentration von 10^{-3} M in Acetonitril zu großen schuppigen Objekten aggregierte (Abbildung 3.3.28 B). In Abbildung 3.3.28 A ist bei geringerer Konzentration (10^{-4} M) deutlich zu erkennen, dass diese Aggregation aus kristallinen Blättchen gebildet wurde, welche durch die Stapelung von sehr viel dünneren Schichten entstanden. Andererseits zeigten SEM-Aufnahmen von der analogen Verbindung **25** keine organisierten supramolekularen Strukturen, was mit der sehr geringen Bindungskonstante ($K_{a(25)}=3.65 \text{ M}^{-1}$) in Chloroform in Verbindung gebracht wurde.

Wurde das Prinzip der chiralen Verstärkung mit der Verbindung **25** auf **24** angewandt konnte durch SEM-Aufnahmen gezeigt werden, dass neue Partikel mit deutlich abweichender Struktur zur reinen Verbindung **24** entstanden. Bereits bei einer Zugabe von lediglich 5% des chiralen Moleküls **25** zu einer Lösung des achiralen Analogons **24** wurden die ursprünglich flachen Scheiben stark verdreht. Dies resultierte in der Ausbildung von neuen, verdrehten Bänder mit einem sehr hohen Längenverhältnis (Abbildung 3.3.28 C+D).

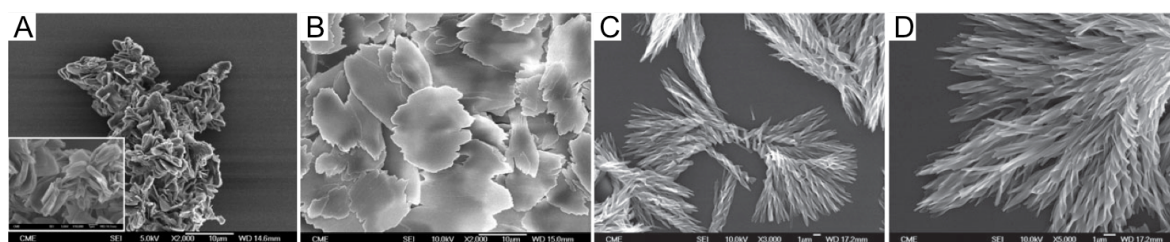


Abb. 3.3.28 Die SEM Aufnahmen zeigen die mikrokristallinen flachen Scheiben die durch die Selbstaggregation von **24** in Acetonitril bei unterschiedlichen Konzentrationen entstanden (A: 10^{-4} M^{-1} , B: 10^{-3} M^{-1}). C und D zeigen die Coaggregation der achiralen Verbindung **24** mit dem chiralen Agens **25** was in der Ausbildung der verdrehten Bänder resultierte. (Reprinted with permission)^[12]

Somit konnte sehr deutlich demonstriert werden, dass bereits eine kleine Menge eines extern zugegebenen Agens eine starke strukturelle Änderung in der Selbstaggregation eines anderen Moleküls induzieren kann.

Der Mechanismus der Aggregation der diskreten Scheiben von Verbindung **24** wurde durch π - π Stapelung der aromatischen Phenylen-Einheiten angegeben (Abbildung 3.3.29). Diese Stapeleffekte wurden weiterhin durch die Ausbildung von **intermolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den NH-Gruppen und van-der-Waals Wechselwirkungen der peripheren Alkylketten unterstützt. Der deutliche Unterschied der Coaggregation von **24/25** wurde aufgrund der sterischen Abstoßung der chiralen

Alkylketten von Verbindung **25** begründet. Dies führte zu einer Verdrehung der 2-dimensionalen Scheiben, wodurch eine größere räumliche Distanz zwischen den Alkylketten bewerkstelligt werden konnte.

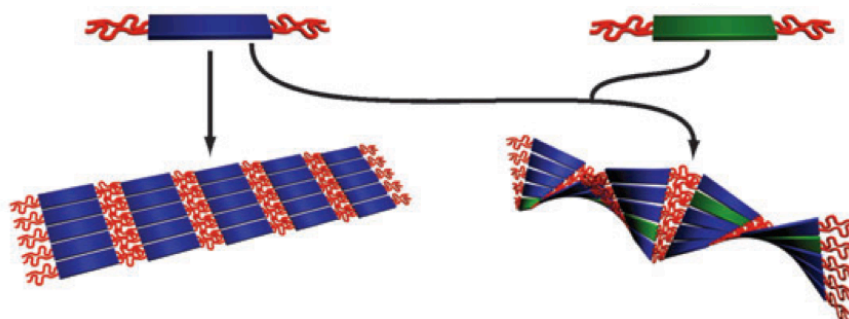


Abb. 3.3.29 Die schematische Darstellung der Aggregation gibt die für das Zustandekommen der flachen Aggregate von Verbindung **24** und das verdrehen der Bänder der Coaggregation von **24** und **25** wieder. (Reprinted with permission)^[12]

Anhand der Verbindungen **24** und **25** konnte somit gezeigt werden, dass bereits eine katalytische Menge (5%) eines extern zugeführten chiralen Analogons ausreicht, um nicht nur ein Enantiomer eines ansonsten racemischen Gemisches zu begünstigen. Vielmehr wurde aufgrund von sterischen Effekten die Ausbildung neuartiger Strukturen verursacht

Aufgrund der Tatsache, dass bei chiralen Verstärkungen meist lediglich die Bevorzugung eines Enantiomers beschrieben wird, kann das Prinzip der „supramolekularen Schaltbarkeit“ nur eingeschränkt verwendet werden. Auch der reversible Aspekt ist hierbei nur bedingt anwendbar, da sich die verwendeten Moleküle meist nur marginal unterscheiden und somit die Entfernung des Additives meist mit großem präparativen Aufwand verbunden ist.

Eine weitere Möglichkeit eine Änderung in einer bestehenden Aggregation durch die Zugabe von Additiven zu erzielen, besteht in der Variation der Gegenionen oder der Koordinationspartner. In einem System bestehend aus Poly-(Diamin)-Dendrimeren und Naphthalin-Disäuren bewirkte zum Beispiel der Ersatz des 1,4- durch das 2,3-Analogon der Disäure eine Transformation der zylindrischen Aggregation hin zu einer sphärischen.^[76]

Werden supramolekulare Nanostrukturen durch eine Koordination mit Metallionen gebildet, bestehen hierbei prinzipiell zwei Möglichkeiten eine Änderung der Aggregation zu verursachen. Einerseits kann dies durch die Zugabe von Substanzen erfolgen, die eine Konkurrenzkoordination mit dem zentralen Metallion eingehen. Andererseits kann bereits die Variation des komplexierten Metalls eine deutliche Änderung der supramolekularen Struktur bedeuten.

Die Zugabe von zusätzlichen Koordinationspartnern zu einer metallkoordinierten Spezies, wurde von MacLachlan et al. bei ihren Salphen basierten Systemen **26** und **27** angewendet (Abbildung 3.3.30).^[77]

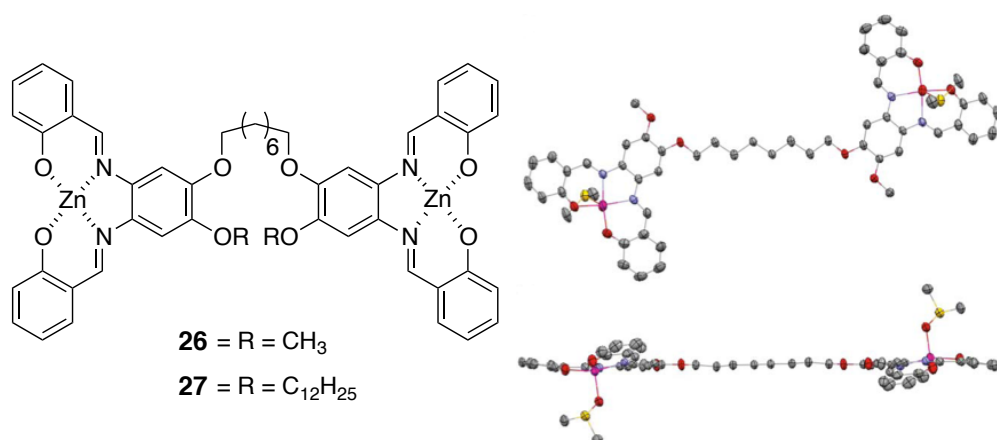


Abb. 3.3.30 Chemische Struktur der Verbindungen **26** und **27**. Rechts daneben ist die Röntgenkristallstruktur von **26** wiedergegeben. (Reprinted with permission)^[77]

ESI-MS- und NMR-Experimente in DMSO und Dichlormethan belegten, dass **26** und **27** zu größeren Strukturen aggregierten. Die **intermolekulare** Verknüpfung wurde hierbei durch die Koordination der Zn^{2+} -Zentralionen einer Salpheneinheit mit den Phenolsauerstoffatomen eines benachbarten Moleküls gewährleistet. Anhand einer Kristallstrukturanalyse von Verbindung **26** wurde weitergehend bewiesen, dass in DMSO die freie Koordinationsstelle des Zinkatoms durch ein freies Lösemittelmolekül besetzt wurde (Abbildung 3.3.30 rechts). Somit konnte die fünffachkoordinierte quadratisch pyramidale Geometrie des Komplexes gewährleistet werden.

TEM und SEM Aufnahmen von Verbindung **26** aus einer DCM-Lösung belegten des Weiteren die Existenz von faserartigen Aggregaten, die einen Durchmesser von 50 nm und eine Länge von mehreren Mikrometern aufwiesen (vergleiche Abbildung 3.3.31 A, B). Aufgrund des Lewis-Säurecharakters der zentralen Zink(II)-Ionen von **26** und **27**, konnte diese Eigenschaft dazu genutzt werden, extern eine strukturelle Änderung zu induzieren. UV- und NMR-Titrationsexperimente zeigten, dass die Anwesenheit von DMSO-Molekülen eine Deaggregation in die jeweilige monomere Form begünstigten. Wie bereits durch die Röntgenkristallstruktur gezeigt, wurde die freien Koordinationsstellen der Zentralionen durch DMSO-Moleküle blockiert, wodurch eine **intermolekularer** Aggregation verhindert wurde. Ein Austausch von diesen DMSO-Molekülen durch je ein Äquivalent Bipyridin bewirkte die Bildung von neuen Aggregaten. Diese bildeten Fasern mit einem Durchmesser zwischen 10 und 100 nm und einer Länge von mehreren Mikrometern (Abbildung 3.3.31 C, D).

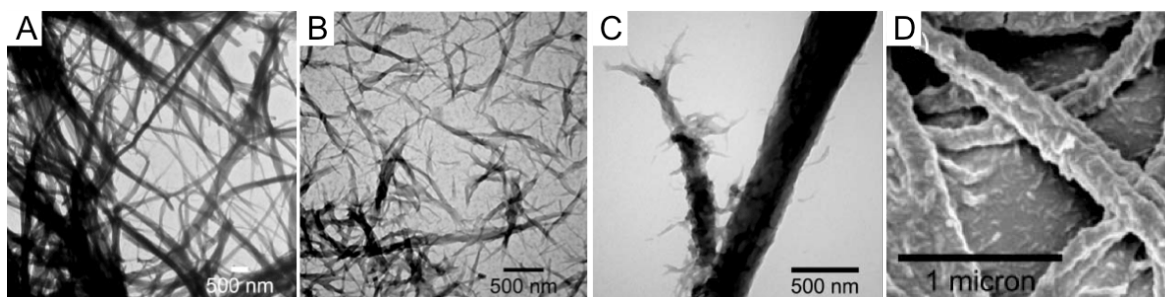


Abb. 3.3.31 Die TEM- (A, B und C) und SEM-Aufnahmen (D) geben die Aggregation von **27** aus einer methanolischen Lösung (A) und nach der Zugabe von 4,4'-Dipyridin (B) wieder. Des Weiteren sind die Strukturen einer gealterten Lösung von **27** und 4,4'-Dipyridin dargestellt (C, D). (Reprinted with permission)^[77]

Zusätzlich zu der, durch Dipyridin induzierten, Umlagerungen in eine helikale Faserstruktur konnten eine weitere neue Aggregation nach einem zweitägigen Altern der Probe beobachtet werden. So wurden zusätzliche faserartige Partikel detektiert, die nicht nur eine größere Länge und Breite, sondern auch eine bemerkenswerte Oberflächentextur aufwiesen (Abbildung 3.3.31 C, D). Das Zustandekommen dieser neuen Aggregate wurde durch eine zusätzliche Verbrückungen der individuellen Fasern durch 4,4'-Dipyridin-Zink-Wechselwirkungen begründet.

Nach der Möglichkeit der externen Schaltung bestehender supramolekularer Aggregate durch die Zugabe von Koordinationspartnern, wird im Folgenden der Einfluss des Austausches der zentralen Koordinationsmetalle beschrieben. Metallatome bzw. Ionen unterscheiden sich mitunter deutlich in ihrem Durchmesser, der Koordinationszahl und/oder ihrer elektronischen Natur. Somit ist offensichtlich, dass eine Variation dieser Eigenschaften einen großen Einfluss auf die Selbstaggregation von metallkoordinierenden Monomeren hat. Vor allem die Unterschiede in der Koordinationsgeometrie können direkt mit den Unterschieden in den beobachteten Aggregationen in Verbindung gebracht werden.^[78,79]

Dieses Prinzip wurde von Rybtchinski et al. anhand eines Systems basierend auf Perylendiimid (PDI) untersucht. Zentrale Funktion übernahm der stark hydrophobe PDI-Kern, dessen äußere Peripherie mit hydrophilen PEG-Ketten funktionalisiert wurde. Zusätzlich wurde gegenüber dieser PEG-Einheit eine Terpyridin-Einheit angebracht, welche die Möglichkeit der Metallkoordination gewährleisten sollte (Abbildung 3.3.32).^[80]

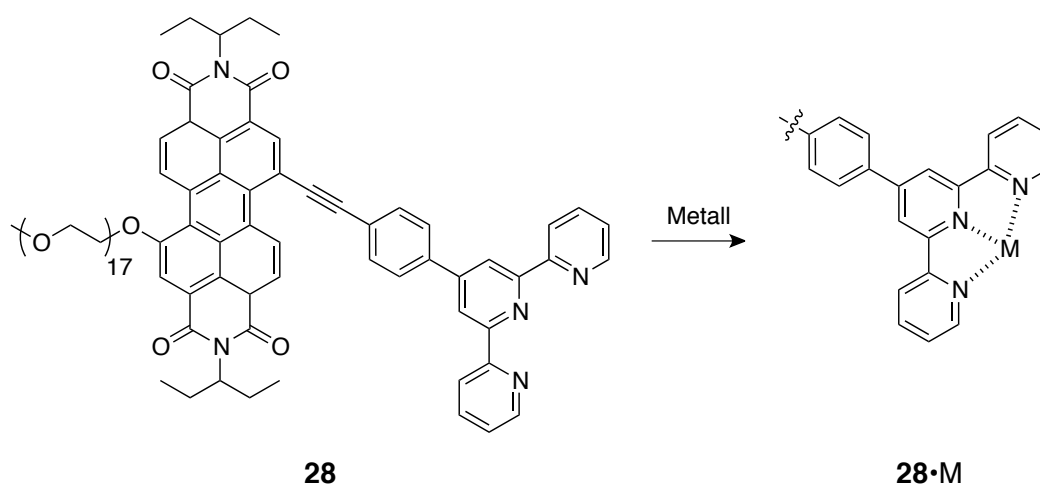


Abb. 3.3.32 Chemische Struktur von Verbindung **28** und dessen allgemeinen Metallkoordination.

Die Koordination von Verbindung **28** mit drei unterschiedlichen Metallionen (Palladium, Platin und Silber) resultierte in deutlich verschiedenen supramolekularen Strukturen. Ohne jegliche Metallionen verhielt sich Verbindung **28** wie ein normales Amphiphil mit einer hydrophoben Kopf- (PDI) und hydrophilen Schwanzgruppe (PEG). Charakteristisch bei solchen Amphiphilen ist, dass sie spontan zu Nanostrukturen wie Mizellen oder Vesikel aggregieren. Die Art der Aggregation hängt hierbei stark von ihren Packungsparametern und dem verwendeten Lösemittel ab.^[13,14,81,82] In Übereinstimmung hierzu konnte mittels Cryo-TEM gezeigt werden, dass Verbindung **28** ohne jegliche Koordinationspartner in einem THF/Wasser Gemisch (9:1, v/v) lange Fasern mit einer bandartigen Feinstruktur bildete. Diese Fasern waren alternierend aus einem dickeren (7.9 ± 1.3 nm) und einem dünneren (4 ± 0.6 nm) Teil zusammengesetzt (Abbildung 3.3.33 A). Der innere Teil dieser Strukturen wurde den PDI-Einheiten zugeordnet, da sie aufgrund einer größeren Elektronendichte einen deutlich höheren Kontrast aufwiesen.

Verbindung **28** verfügt über ein breites Spektrum an Möglichkeiten, um mit verschiedenen Metallionen zu koordinieren. So resultierte eine Komplexierung mit Palladiumionen zum Beispiel in der Ausbildung von röhrenartigen Nanostrukturen die einen äußeren Durchmesser von 4.7 ± 0.4 nm und einen inneren von 1.1 ± 0.2 nm aufwiesen. UV/Vis-Experimente deuteten darauf hin, dass die Aggregation durch eine „face-to-face“ Stapelung der PDI-Einheiten zustande kam. Des Weiteren wurde angenommen, dass die PEG-Ketten in der äußeren Peripherie der Röhrrchen hin zum Lösemittel orientiert vorlagen, während die Palladiumkationen das Innere des Hohlraums bildeten. Eine schematische Darstellung dieser Aggregation ist in Abbildung 3.3.33 B zusammengefasst.

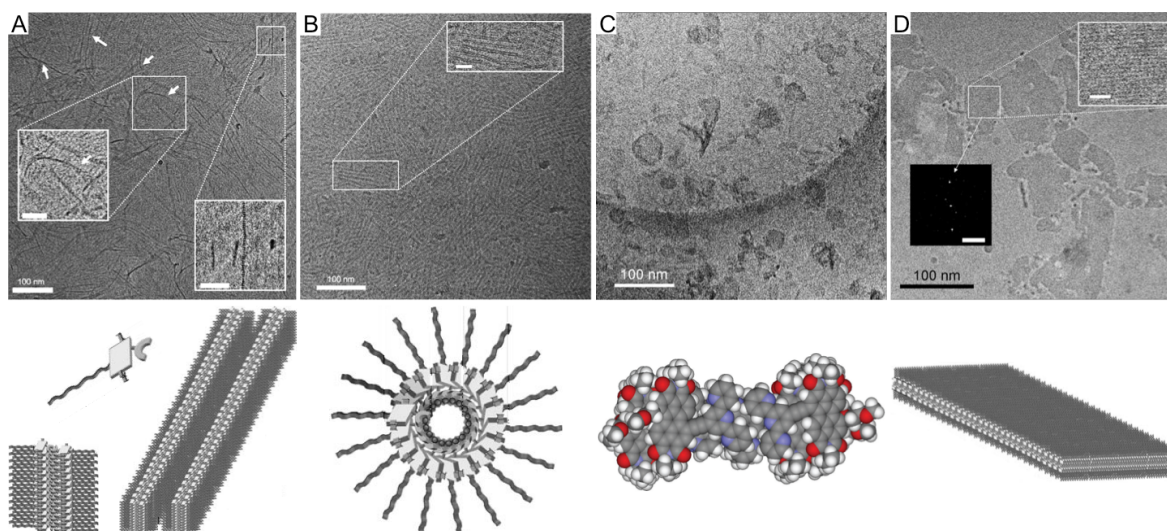


Abb. 3.3.33 Die Cryo-TEM Aufnahmen zeigen die unterschiedlichen Aggregationsmöglichkeiten von **28** in Abwesenheit von Koordinationspartnern (A), koordiniert mit Palladiumionen (B), Platinionen (C) und Silberionen (D). Zusätzlich ist die schematische Erklärung der jeweiligen Aggregation dargestellt (unten). (Reprinted with permission)^[80]

Im Gegensatz dazu resultierte eine Komplexierung von **28** mit Platin in der Ausbildung von vesikulären Strukturen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 26 nm. UV/Vis Messungen ergaben, dass neben den starken Wechselwirkungen der PDI-Einheiten, zusätzliche elektronische Kupplungen zwischen den Terpyridinen vorlagen. Daraus resultierte eine schichtartige Anordnung der Moleküle (Abbildung 3.3.33 C). Bei einem Vergleich der Palladium und Platin Komplexe von **28** wird ersichtlich, dass diese deutliche Unterschiede in ihrem jeweiligen Aggregationsverhalten aufwiesen, obwohl sie isoelektronisch zueinander sind.

Das letzte Beispiel stellt die Komplexierung von **28** mit Silberionen dar, die zur Ausbildung von Schichten mit einer durchschnittlichen Dimension von 60x40 nm führte. Die Feinstruktur dieser Platten zeigte eine hoch geordnete Schichtstruktur mit einer Periodizität von 1.85 ± 0.05 nm (Abbildung 3.3.33 D). Anhand von UV-Messungen konnten abermals eine H-Typ Aggregation der Bindungsmotive als Ursache der Strukturen ermittelt werden. Die unterschiedlichen Aggregationsmuster zwischen Silber und Platin wurden durch zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen einzelnen Silberkomplexen und Wassermolekülen erklärt. Dies sorgte für eine geringere Biegung und somit auch für ein steiferes Bindungsmotiv im Falle des Silbers.

Zusammenfassend konnte somit gezeigt werden, dass der Austausch der zentralen Metallionen einen starken Einfluss auf das Aggregationsverhalten von supramolekularen Nanostrukturen hat.

Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Metallkomplexe geladene Verbindungen darstellen, besteht die Möglichkeit eine Aggregation durch den Austausch der Gegenionen zu beeinflussen. Diese Methode ist vor allem bei der Verwendung von Kronenethern sehr gut zugänglich, da diese sehr selektiv Kationen binden. Die korrespondierenden Anionen sind dabei locker in der Peripherie des Komplexes angeordnet und können somit leicht ausgetauscht werden. Da Kronenether eine der ersten Entwicklungen der supramolekularen Chemie darstellen, verwundert es nicht, dass eine sehr große Anzahl an Anwendungen zu diesem Thema untersucht wurden.^[83,84]

Ein aktuelles Beispiel zu diesem Thema konnte von MacLachlan et al. vorgestellt werden. Als Grundlage diente der Makrozyklus **29**, welcher aufgrund seiner Geometrie und Anordnung an einen [18]Krone-6-Ether erinnert (Abbildung 3.3.34).

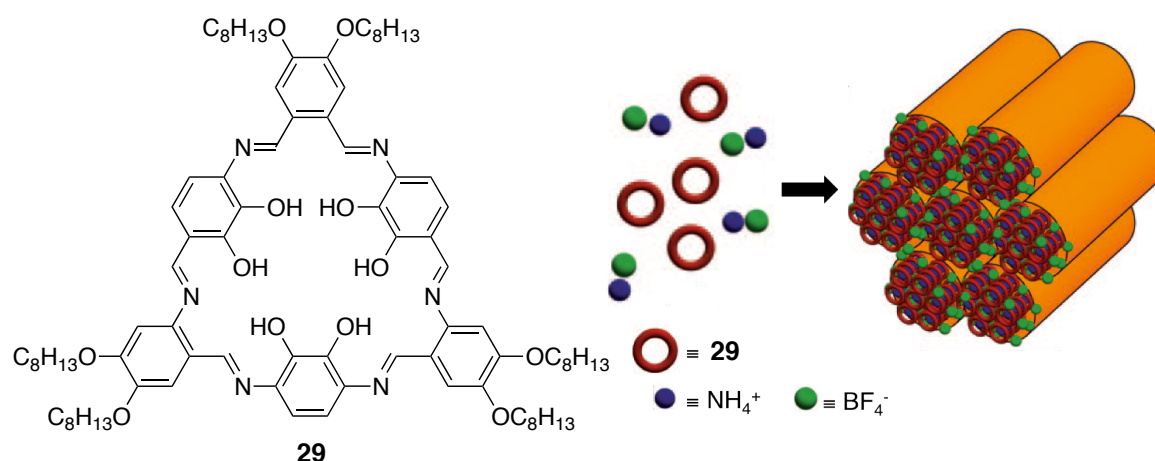


Abb. 3.3.34 Chemische Struktur von **29**. Anhand der graphische Darstellung wird die federartige Aggregation wiedergegeben, die Verbindung **29** mit NH₄BF₄ bildet. (Reprinted with permission)^[85]

Anhand von mikroskopischen Experimenten konnte gezeigt werden, dass Verbindung **29** ohne ionische Substanzen ungeordnete supramolekulare Strukturen ausbildete (vergleiche hierzu Abbildung 3.3.35 H).^[85] Im Gegensatz zu den klassischen Kronenethern verhindert das starre Rückgrat des Makrozyklus **29** dass sich die Sauerstoffatome frei um den Koordinationspartner orientieren konnten. Hierdurch wird eine oktaedrische Anordnung der Verbindung **29** um ein entsprechendes Ion verhindert. Anhand von NMR-Analysen in Chloroform konnte bewiesen werden, dass bei Anwesenheit von Salzen wie NaBPh₄ oder NaBF₄ größere Aggregate gebildet werden. Ionen-Austauschexperimente deuteten hierbei daraufhin, dass die Anionen lose an der Aggregation beteiligt waren, während die Kationen deutlich fester in die Struktur eingebunden wurden. Dies legte die Vermutung nahe, dass bei einer Komplexierung durch den Makrozyklus **29** die Kationen wie Natrium, Kalium oder Ammonium analog zu Kronenethern gebunden wurden. Im Gegensatz dazu sind die Anionen lose an diese Einheit koordiniert und können somit

leicht ausgetauscht werden. Eine schematische Erklärung dieser Aggregation ist in Abbildung 3.3.34 wiedergegeben.

Der Einfluss des Anionenaustausches auf das Aggregationsverhalten von Verbindung **29** wurde darauf folgend mittels TEM-Aufnahmen untersucht (Abbildung 3.3.35).

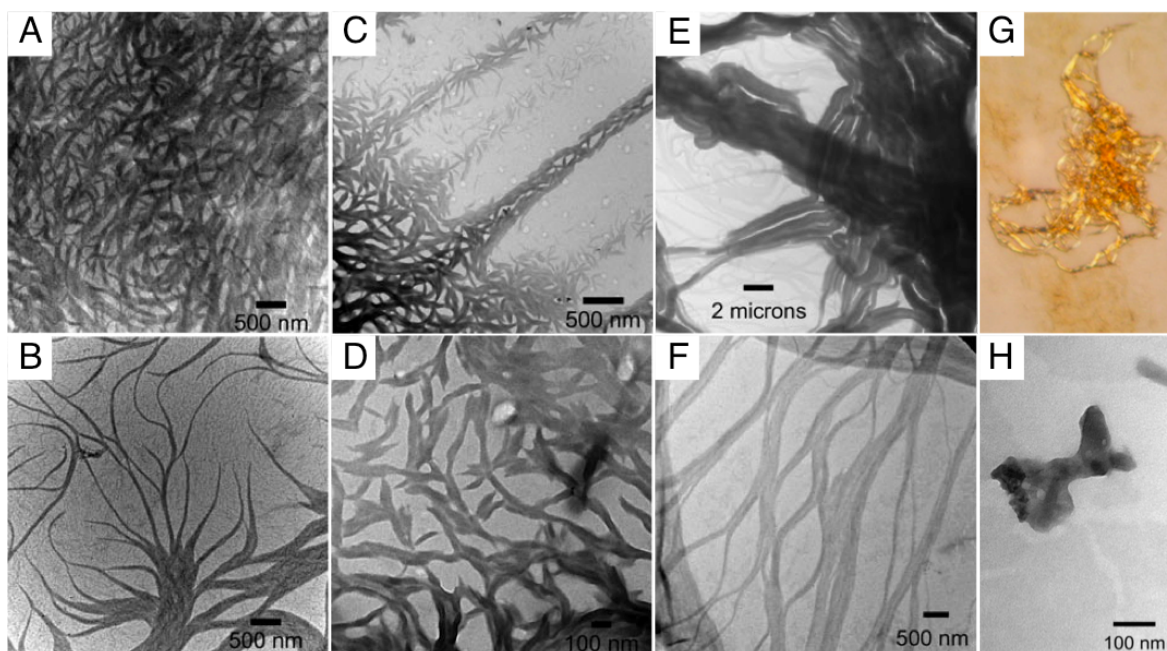


Abb. 3.3.35 Die TEM Aufnahmen (A-F, H) und ein optisches Fotos (G) belegen die im Text beschriebenen unterschiedlichen Aggregationen der Verbindung **29** mit unterschiedlichen Gegenionen bzw. Koordinationspartnern. (Reprinted with permission)^[85]

Im Falle von NaBF_4 , welches über relativ kleine BF_4^- -Anionen verfügt, konnten klar strukturierte Fasern detektiert werden. Hierbei konnte die genaue Form der resultierenden Aggregate durch die Art und Weise der Probenpräparation wesentlich beeinflusst werden. Schnelles Verdampfen führte zu kurzen (Abbildung 3.3.35 A), langsames zu langen hoch organisierten Fasern (Abbildung 3.3.35 B). Wurden stattdessen größere Anionen wie BPh_4^- verwendet, wurden sehr viel kürzere und vor allem wesentlich weniger definierte Fasern detektiert (Abbildung 3.3.35 C, D). Dies deckte sich mit dem Erklärungsmodell, dass die Anionen zwischen den geladenen Polymersträngen lokalisiert vorlagen (vergleiche Abbildung 3.3.34).

Der mitunter deutlichste Effekt konnte allerdings durch den Ersatz des zentralen Natriumions durch Ammonium erzielt werden. Die daraus resultierenden Fasern, die daraufhin zu noch größeren Strängen aggregierten, hatten einen Durchmesser von mehreren Mikrometern und waren mehreren Millimetern lang (Abbildung 3.3.35 E, F). Dieser Effekt wurde mit der Tatsache in Verbindung gebracht, dass NH_4^+ -Ionen **intermolekulare** Wasserstoffbrücken bilden können, wodurch weitere Quervernetzung der einzelnen Fasern ausgebildet werden konnten. Diese neuen Aggregate konnten sogar mit

bloßem Auge detektiert werden, da sie optisch langen orangen Haaren entsprachen (Abbildung 3.3.35 G).

Die soeben beschriebenen Beobachtungen zeigen deutlich, wie vielfältig die externen Schaltmöglichkeiten bei einem Austausch von Ionen mit unterschiedlicher Größe oder Koordinationseigenschaften sind.

Hauptmotivationen der Forschung ist, die im Labor entwickelten theoretischen Ansätze soweit gehend zu optimieren, dass sie ihren Einzug in das alltäglichen Leben finden können. Ein schönes Beispiel für die selbstheilenden Eigenschaften der supramolekularen Nanomaterialien wurde kürzlich von Rowan et al. veröffentlicht. Sie verwendeten ein metallkoordiniertes System, welches zusätzlich durch Licht beeinflusst werden kann.^[86]

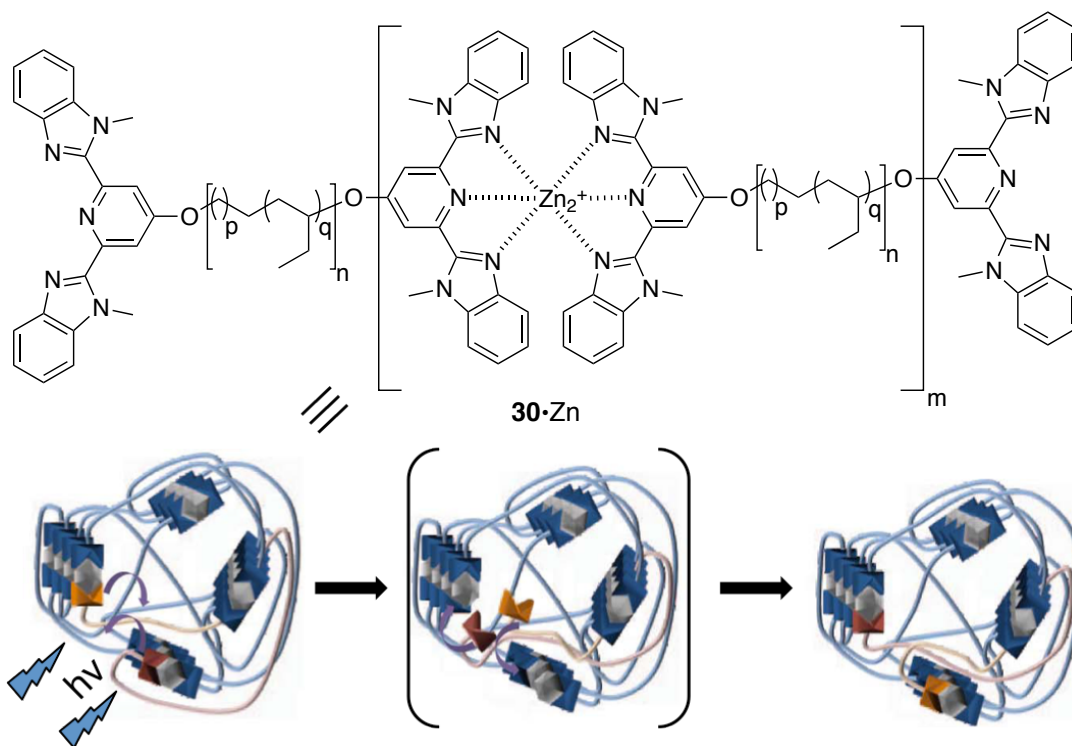


Abb. 3.3.36 Chemische Struktur des polymeren Zink-Komplexes **30·Zn**. Darunter ist der schematische Heilungsprozess wiedergegeben. (Reprinted with permission)^[86]

Die Autoren synthetisierten Verbindung **30** bestehend aus einem hydrophoben Kern, der an beiden Termini mit 2,6-Di-(1-methylbenzimidazolyl)-pyridin (Mebip) funktionalisiert wurde (Abbildung 3.3.36). Mebip-Liganden besitzen die Fähigkeit, mit Zink- oder Lanthan-Ionen zu koordinieren, wobei lineare Polymere entstanden (Abbildung 3.3.36 unten). Diese Metallkoordination konnte im Anschluss daran durch die Wechselwirkung mit UV-Licht reversibel gespalten werden. Aufgrund der hohen Bindungskonstante dieser Komplexbildung erfolgte darauf Folgend jedoch eine sofortige Rekoordination. Ein

charakteristisches Merkmal von Lösungen bestehend aus **30**·Zn bestand darin, dass sie über eine große Viskosität verfügten. Weiterhin bestand nach der Verdampfung des Lösemittels der verbleibende Rückstand aus einem farblosen, elastischen Film. TEM-Aufnahmen zeigten, dass dieser Film aus unterschiedlichen voneinander getrennten Phasen mit einer lamellenförmigen Morphologie bestanden (Abbildung 3.3.37 A).

Es zeigte sich, dass die reversible Aggregation dafür genutzt werden konnte, den Selbstheilungsprozess an einem beschädigten Polymer zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden beschädigte Polymerfilme mit genau definierter Schnitttiefe hergestellt. Nach Bestrahlung mit UV-Licht (320–390 nm; 60 s) konnten diese Beschädigungen vollständig beseitigt werden, was sowohl durch AFM-Messungen (Abbildung 3.3.37 B) als auch optisch (Abbildung 3.3.37 C, D) bestätigt werden konnte. Identische Ergebnisse wurde allerdings auch durch eine Erwärmung der Probe auf $\sim 190^\circ\text{C}$ erzielt werden. Daraus konnte geschlossen werden, dass der Selbstheilungsprozess mittels UV-Strahlung einen thermischen Prozess darstellt. Dies kann nur durch eine Umwandlung der UV-Bestrahlung in Wärme bewerkstelligt werden.

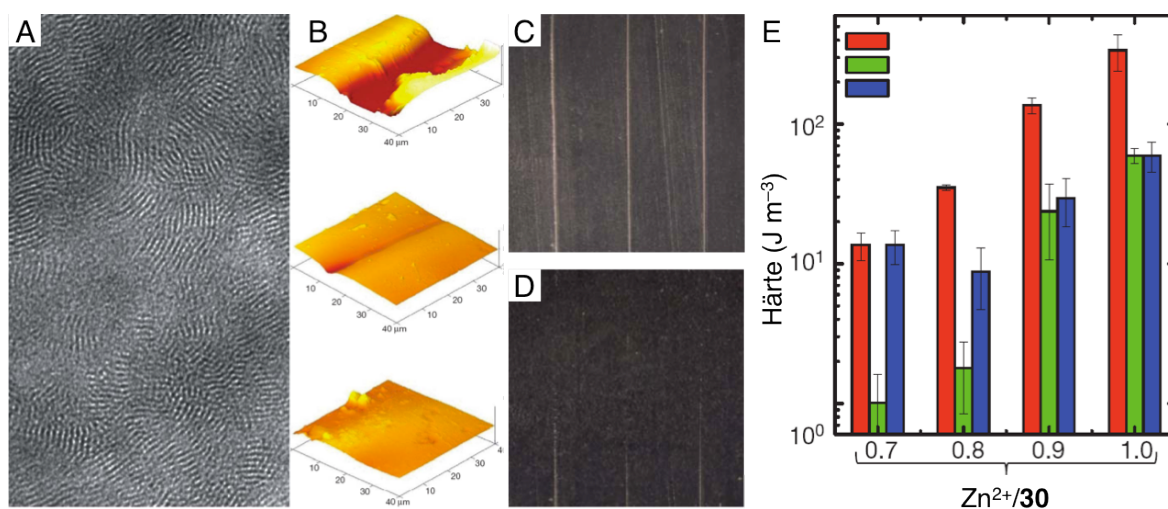


Abb. 3.3.37 Die TEM-Aufnahme (A) zeigt die Aggregation von **30**·Zn, welche die lamellenförmige Morphologie der Aggregation verdeutlicht; AFM (B) und optische Aufnahmen (C, D) belegen den Heilungsprozess eines beschädigten Filmes von **30**·Zn durch die Wechselwirkung mit UV-Licht; Ein Diagramm zeigt die unterschiedlichen Härtegrade (E) von Materialien mit unterschiedlichen Verhältnissen von Zn/**30** vor (rot) und während (grün) einer Beschädigung und nach Bestrahlung mit UV-Licht (blau). (Reprinted with permission)^[86]

Wie anhand von Abbildung 3.3.37 E ersichtlich wird, konnte die Effizienz der Selbstheilung bis zu 100% betragen, je nachdem welches Verhältnis von Zink zu Verbindung **30** gewählt wurde. Zusammenfassend konnte somit gezeigt werden, dass die UV-Bestrahlung eines beschädigten Gebietes in der Neuordnung der Bindungsmotive

resultierte. Dies wiederum resultierte in einer Reorganisierung des gesamten Materials, bis der entstandene Schaden statistisch behoben wurde.

Dieses Verfahren könnte in der Lackindustrie dazu verwendet werden, beschädigte Lackoberfläche durch Bestrahlung mit Licht wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück zu versetzt.

3.3.6 Einflüsse variabler Ladungen auf das Aggregationsverhalten

Supramolekulare Selbstaggregation verwendet die Fähigkeit von komplementären Systemen, die mit einer gegebenen Bindungskonstante reversibel aggregieren. Diese Systeme sind derart maßgeschneidert, dass sie zueinander passen, wie ein Schlüssel in ein Schloss, ein Prinzip das bereits 1894 von Emil Fischer geprägt wurde.^[87] Kleine Veränderungen dieser Bindungsstellen können bereits drastische Effekte auf die Bindungskonstanten ausüben, mit dem Resultat, dass eine Aggregation ausgelöst oder verhindert wird. Solche Veränderungen können sehr effektiv durch zusätzliche Ladungen ermöglicht werden. Dies kann zum Beispiel durch Oxidationen bzw. Reduktionen der Moleküle oder durch Änderungen des pH-Wertes der Lösungen erfolgen (Abbildung 3.3.38).

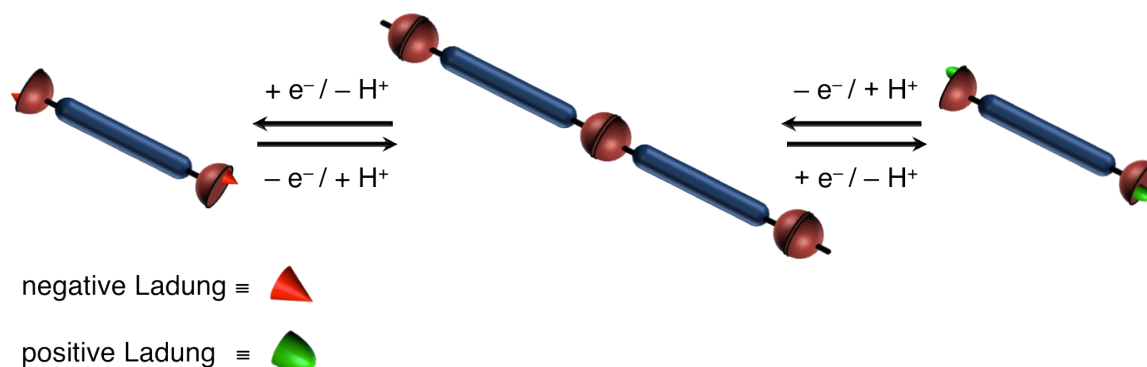


Abb. 3.3.38 Durch eine ladungsbedingte Veränderung der Bindungsstellen z.B. durch Redoxprozesse oder einer Veränderungen der pH-Werte besteht eine sehr direkte Einflussnahme auf das Aggregationsverhalten von supramolekularen Systemen.

Ein aktuelles Beispiel dieses Prinzips kann anhand von Verbindung **31** verdeutlicht werden, welche aus zwei PDI-Einheiten besteht, die durch eine Diethinyl-Dipyridyl-Brücke verbunden wurden. Aufgrund des starken hydrophoben Charakters der Di-PDI-Kern wurden diese zusätzlich an den äußeren Peripherien mit zwei PEG-Ketten funktionalisiert (Abbildung 3.3.39). Hierdurch konnte insgesamt ein amphiphiler Charakter des Moleküls generiert werden.^[88]

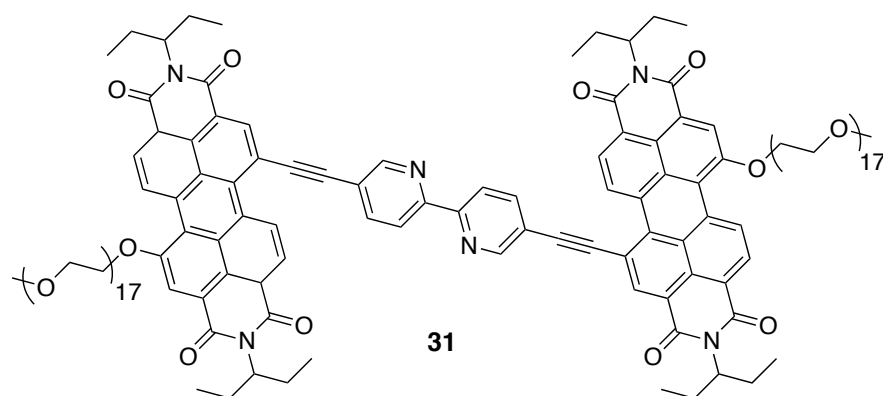


Abb. 3.3.39 Chemische Struktur von Verbindung **31**.

NMR- und UV/Vis-Experimente offenbarten, dass in Lösemitteln wie THF oder DCM keine Aggregation detektiert werden konnte. Erst in einem Wasser/THF-Gemisch ($\geq 80\%$ Wasser) konnte durch UV/Vis-Spektroskopie eine deutliche „face-to-face“-Anordnung individueller Moleküle nachgewiesen werden. Bei einer Konzentration von 10^{-3} M wurde eine solche Lösung hoch viskos. Dieser Zustand war für mehrere Monate selbst unter Sauerstoff und Lichtzufuhr konstant. Cryo-TEM und Cryo-SEM Aufnahmen von Verbindung **31** belegten die Ausbildung von faserartigen Strukturen, die in Lösung zu einem netzwerkartigen Verbund aggregierten (Abbildung 3.3.40 A–C). Mechanistisch wurden diese Aggregation durch eine H-Typ Anordnung der Monomere bewerkstelligt, wobei die aromatischen Zentren den Kern der individuellen Fasern bildeten (dunkelgrau in Abbildung 3.3.40 A). Bei dieser Struktur waren die PEG-Ketten weiterhin zum Lösemittel orientiert (hellgrau). Die Dimensionen der Fasern der Cryo-TEM Aufnahmen (7.2 ± 0.8 nm) stimmten hierbei gut mit Kraftfeldrechnungen der Monomere überein (Abbildung 3.3.40 D).

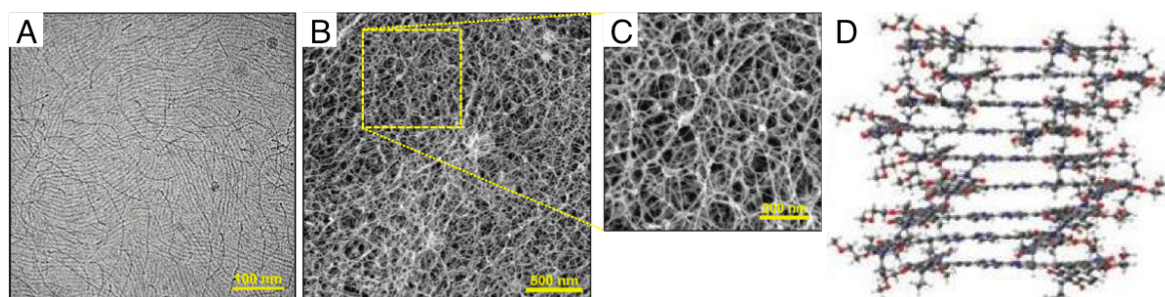


Abb. 3.3.40 Cryo-TEM (A) und Cryo-SEM (B, C) Aufnahmen belegen die faserartige Aggregation (A), die in gelöstem Zustand Netzwerke bildet (B, C); Zusätzlich ist eine berechnete Struktur der Aggregation wiedergegeben (D). (Reprinted with permission)^[88]

Das Temperaturverhalten von Verbindung **31** ist einer gesonderten Erwähnung wert. Wie bereits im Kapitel 3.3.2 erwähnt bewirkt eine Erhöhung der Temperatur meist eine Deaggregation der Systeme in ihre jeweiligen monomeren Bestandteile. Bei einem klassischen Gel würde dieser Effekt einen Gel-Sol-Phasenübergang bewirken. Im Falle

von Verbindung **31** blieb der Gelcharakter allerdings bis zu 70 °C erhalten und auch eine Verweildauer von einer Stunde unter diesen Bedingungen bewirkte keinerlei Änderung. Bei einer Temperaturerhöhung auf 100 °C konnte jedoch ein Schrumpfen des Gels beobachtet werden. Cryo-TEM Aufnahmen dieses geschrumpften Gels offenbarten, dass ein wesentlich dichteres Netzwerk entstanden war (vergleiche Abbildung 3.3.41). Der Prozess des Schrumpfens konnte durch Abkühlung der Probe reversibel gestaltet werden, allerdings dauerte dieser Prozess bei Raumtemperatur mehrere Stunden.

Die Untersuchungen bezüglich der ladungsbedingten Schaltbarkeit bedienten sich der Tatsache, dass Dipyridine wie Verbindung **31** neben ihrer neutralen Form auch in der mono- bzw. dianionischen Version vorliegen können. So konnten die oben beschriebenen netzwerkartigen Aggregate durch die Zugabe von Thiosulfat reduziert werden, wodurch eine drastische Abnahme der Viskosität erzielt wurde. Die darauf folgende Exposition einer solchen Lösung mit Sauerstoff aus der Luft resultierte in der Rückbildung des ursprünglichen Gels. Wurde dieser Schaltprozess auf ein geschrumpfte Gel des Temperaturexperimentes angewandt, konnte hierdurch eine sehr viel schnellere Rückgewinnung der ursprünglichen Ausgangsform ermöglicht werden (vergleiche Abbildung 3.3.41).

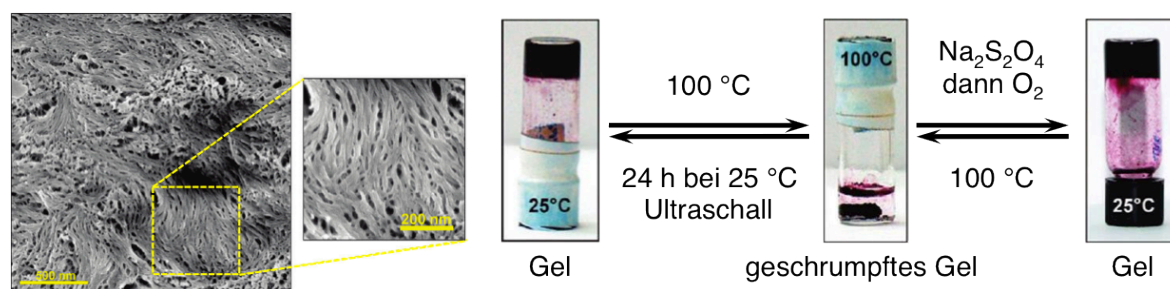


Abb. 3.3.41 Eine Cryo-SEM-Aufnahme (links) offenbart die Morphologie des geschrumpfte Gels aus dem Temperaturexperiment. Rechts daneben ist der oxidative Schaltprozess von Verbindung **31** mit Thiosulfat/Sauerstoff dargestellt. (Reprinted with permission)^[88]

Neben den unterschiedlichen Möglichkeiten der Schaltbarkeit (Lösemittel, Temperatur und Oxidativ) von Verbindung **31** existiert eine vielversprechende Anwendungsmöglichkeit. Durch Filtration einer 5×10^{-4} M wässrigen Lösung von Verbindung **31** (Celluloseacetat Filter mit einer Porengröße von 0.45 µm) konnte eine ~45 µm dicke Schicht des oben beschriebenen Netzwerkes isoliert werden (Abbildung 3.3.42 A). Diese Schicht des supramolekularen Netzwerkes konnte dazu verwendet werden, um eine Größen-separation unterschiedlich großer Gold-Nanopartikel zu ermöglichen. Cryo-TEM Aufnahmen offenbarten, dass Goldpartikel die größer als ~5 nm waren, nicht durch die

Membran von Verbindung **31** dringen konnten und somit aus der Lösung entfernt wurden (Abbildung 3.3.42 B).^[89]

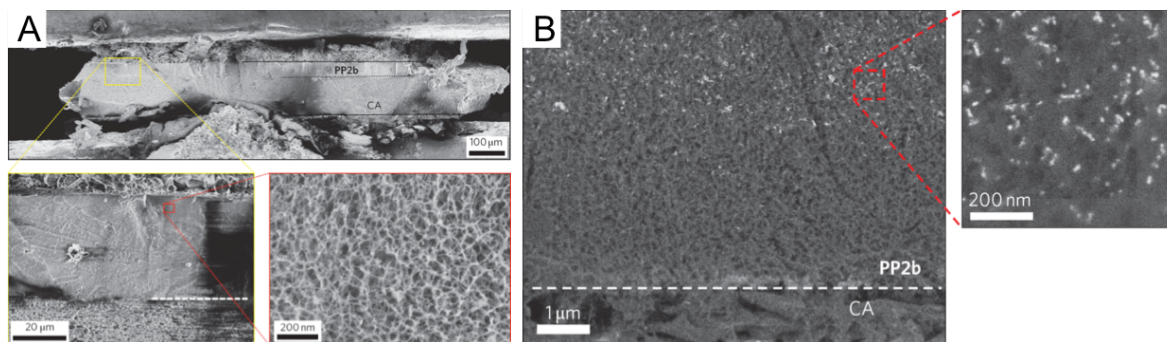


Abb. 3.3.42 Cryo-SEM Aufnahmen zeigen die isolierte Schicht der Aggregation von Verbindung **31** (A) auf einem Celluloseacetat Filter und deren Nutzung als Filterhilfe für Goldnanopartikel (B). (Reprinted with permission)^[89]

Da Verbindung **31** in einem Wasser/Ethanol-Gemisch (4:6 v/v) löslich ist, konnte diese Tatsache dazu genutzt werden, die verbleibenden Goldpartikel ≥ 5 nm zu reisolieren. Wurde der Verbund bestehend aus dem Netzwerk von Verbindung **31** und den Goldnanopartikeln in Wasser/Ethanol gelöst, konnten durch Extraktion mit DCM beide Substanzen voneinander getrennt werden. Des Weiteren konnte Verbindung **31** recycelt und erneut als Nano-Partikel-Filter verwendet werden. Dies ermöglichte die Entwicklung einer einfachen und vor allem mehrfach zu verwendenden Filtrierhilfe für Nanopartikel, die eine breite Anwendungsmöglichkeit in der Materialwissenschaft finden dürfte.

Die am häufigsten verwendete Methode, zwischen unterschiedlichen Formen der Aggregation durch eine Variation der Ladungen zu variieren, bestand in der Veränderung des pH-Wertes einer Lösung. Dies kann einfach durch die Zugabe von Säure oder Base bewerkstelligt werden.^[90–93]

Wie bereits erwähnt finden Kronenether in der organischen supramolekularen Chemie eine weitverbreitete Anwendung. Ein aktuelles Beispiel für pH-schaltbare Oligomere auf der Grundlage von Kronenether, wurde von Huang et al. vorgestellt. Basierend auf den Arbeiten von Stoddart und Gibson^[94–96] wurde Verbindung **32** entwickelt, bei welcher ein Dibenzylammoniumsalz mit einem Dibenzo[24]Kronen-8-Ether durch eine lange aliphatische Kette verbunden wurde (Abbildung 3.3.43).^[97]

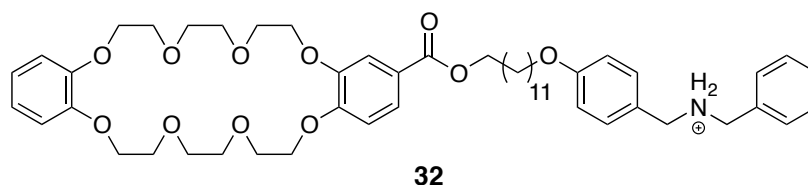


Abb. 3.3.43 Chemische Struktur von Verbindung **32**.

Die Wahl der langen, linearen Verknüpfung (C_{12}) wurde nicht nur zur statistischen Verhinderung von **intramolekularen** Ringschlüssen getroffen, sondern auch um eine möglichst geringe kritische Polymerisierungskonzentration (KPK) zu ermöglichen. Dass hierbei eine C_{12} -Funktionalität ausreichte, konnte durch NMR-, Viskositäts- und SEM-Analysen bestätigt werden.

Verbindung **32** bildete in Acetonitril lineare Strukturen, die in Lösung weiter zu noch größeren Nanofasern aggregierten (Abbildung 3.3.44 A, B). Anhand von Viskositätsmessungen konnte eine konzentrationsabhängige Gelbildung mit einer KPK von 60 mM ermittelt werden. SEM-Aufnahmen dieser Gele bestätigten, dass sie aus einer netzwerkartigen Struktur aufgebaut wurden (Abbildung 3.3.44 C, D).

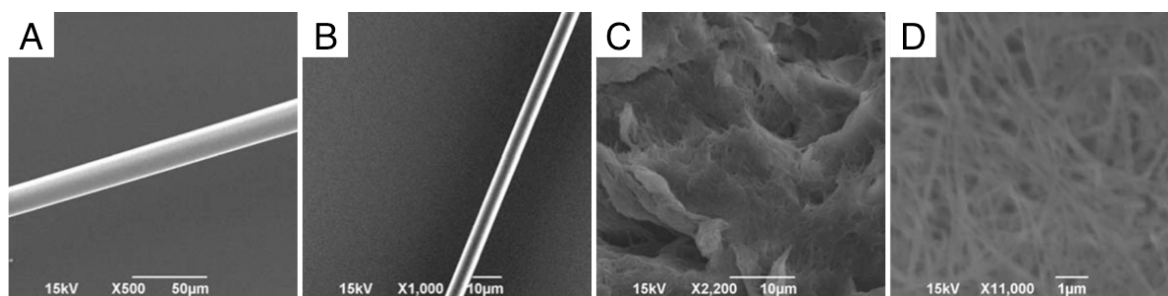


Abb. 3.3.44 SEM-Aufnahmen belegen die faserartige Aggregation (A, B) von Verbindung **32**, die ab einer Konzentration von 60 mM durch eine Ausbildung von Netzwerken (C, D) Gele ergeben. (Reprinted with permission)^[97]

Es konnte gezeigt werden, dass der Mechanismus der Aggregation dem Ring-Ketten-Modell entspricht. Hierbei kam es zu einer Wechselwirkung zwischen einer Dibenzylammoniumsalz-Funktion eines Moleküls mit einer Dibenzo[24]Kronen-8-Ether-Einheit eines anderen Monomers. Ein weiteres Verknäulen dieser eindimensionalen linearen Strukturen führte zu der Ausbildung der beschriebenen faserartigen Aggregate.

Die entscheidende Eigenschaft der Dibenzylammoniumsalz-Funktion bestand darin, dass sie reversibel durch die Zugabe von Base deprotoniert werden kann, wobei ausschließlich die protonierte Form von **32** mit sich selbst interagiert. Somit bestand die Möglichkeit, zwischen unterschiedlichen Polymerisierungsgraden durch eine Variation der pH-Werte zu schalten (Abbildung 3.3.45).

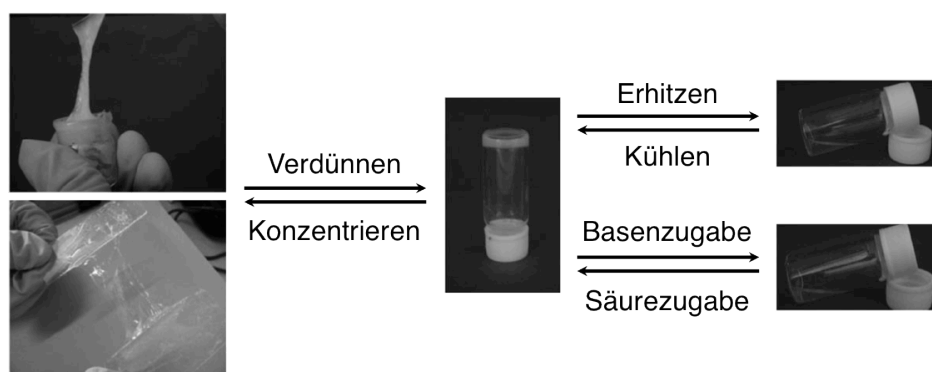


Abb. 3.3.45 Die Fotos zeigen unterschiedliche Aggregatsformen die durch eine Veränderung der Konzentration, der Temperatur oder des pH-Wertes erreicht werden kann. (Reprinted with permission)^[97]

Dieser supramolekulare Schaltprozess konnte bereits mit bloßem Auge verfolgt werden, da die Viskosität der Lösungen je nach Konzentration, Temperatur oder pH-Wert stark variierte. In seiner protonierten Form besaß eine Lösung von **32** bei einer Konzentration > 60 mM deutlichen Gelcharakter. Erhöhung der Temperatur oder deutliche Erniedrigung des pH-Wertes resultiert in einer vollständigen Deaggregation, erkennbar an der Bildung einer farblosen Flüssigkeit. Der reversible Charakter dieses Schaltprozesses konnte durch eine Senkung der Temperatur bzw. Ansäuern der Lösung bestätigt werden, da in beiden Fällen die Rückgewinnung der ursprünglichen Gelform erzielt wurde.

Durch den Einsatz von Aminosäuren als Substanzen, die ähnliche Eigenschaften wie Bolaamphiphilen aufweisen, kann eine alternative Methode der pH-schaltbaren Aggregation generiert werden.^[98,99] Dies ist möglich, da Aminosäuren nur in einem schmalen pH-Bereich zwitterionisch vorliegen und somit sowohl durch die Zugabe von Säure, als auch von Base in ihrem Aggregationsverhalten beeinflusst werden.

Wie bereits im Kapitel 3.2 beschrieben, werden Carboxylgruppen durch Guanidinocarbonylpyrrole mit einer Bindungskonstante von $\sim 2800 \text{ M}^{-1}$ in einem Wasser/DMSO-Gemisch (4:6 v/v) komplexiert. Wird die Carboxyl-Funktion direkt mit dem Guanidinocarbonylpyrrol wie bei den Verbindungen **33** und **34** verbunden, werden selbstkomplementäre Moleküle erzeugt, die zu Nanostrukturen aggregieren (Abbildung 3.3.46).

Anhand von NMR-Verdünnungsexperimenten von Verbindung **33** in DMSO konnte gezeigt werden, dass die Aggregation über eine zweifache Wasserstoffbrückenbindung verlief (vergleiche Abbildung 3.3.46 unten). Hierbei wechselwirkte die Carboxylfunktion des einen Moleküls mit den äußeren Protonen der Guanidinio-Funktion des anderen.

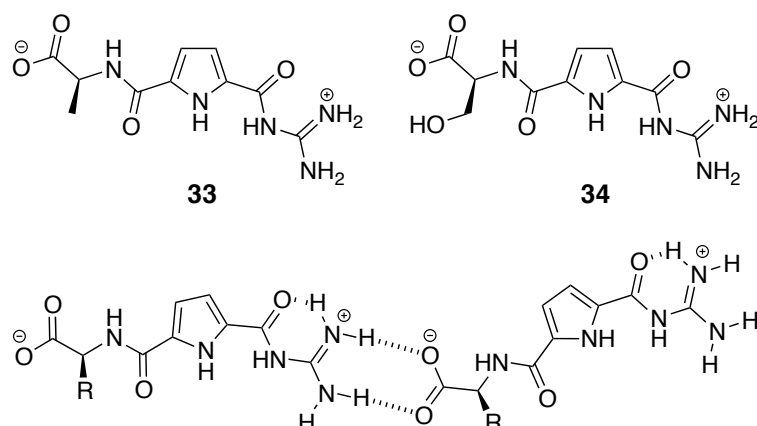


Abb. 3.3.46 Chemische Struktur der Verbindungen **33** und **34** die über eine zweifache Wasserstoffbrückenbindung aggregieren.

Eine **intramolekulare** Wechselwirkung konnte aus geometrischen Gründen ausgeschlossen werden. AFM und TEM Aufnahmen bestätigten hierbei die Bildung von vesikulären Strukturen (3.3.46 A-C). Parallel durchgeführte Kraftfeldrechnungen ließen einen bimolekularen Wandaufbau vermuten, was in guter Übereinstimmung mit den Dimensionen der AFM und TEM-Aufnahmen lag.^[100]

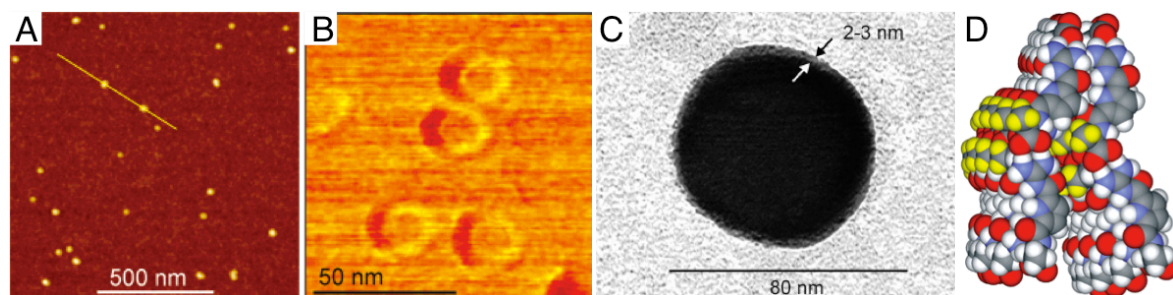


Abb. 3.3.47 Die AFM-Höhen (A) und -Phasen (B) bzw. TEM-Aufnahme offenbaren die Bildung von Vesikeln, die durch das Bolaamphiphil **33** gebildet wurden. Kraftfeldrechnungen (D) bestätigten hierbei eine bimolekulare Wanddicke. (Reprinted with permission)^[100]

Um die Schaltbarkeit der Systeme durch die Zugabe von Säure oder Base nachweisen zu können, wurden AFM und Feldgradienten-NMR (PFG) Messungen mit Verbindung **34** durchgeführt.^[101] Es zeigte sich, dass das Aggregationsverhalten von **34** dem von Verbindung **33** stark ähnelte. Da **34** nur in einem kleinen pH Bereich in seiner zwitterionisch Form vorliegt, konnte sowohl durch die Zugabe von Säure als auch durch Base die vorhandenen Vesikel zerstört werden. Dies wurde durch AFM-Messungen bestätigt, da nach der Zugabe eines Äquivalentes einer wässriger HCl keine Vesikel mehr detektiert werden konnten. Wurde daraufhin die gleiche Menge an wässriger NaOH zugegeben, wurden die Vesikel erneut detektiert. Die PFG-Messungen einer Lösung des Zwitterions **34** bestätigten weitergehend, dass eine gewisse Menge an in den Vesikel

eingeschlossenem DMSO existierte (Abbildung 3.3.48 a). Auf diese Weise konnte der Radius der Nanostrukturen auf 20–25 nm ermittelt werden. Nach der Zugabe eines Äquivalentes an wässriger HCl wurde dieses charakteristische DMSO-Signal beseitigt (Abbildung 3.3.48 b).

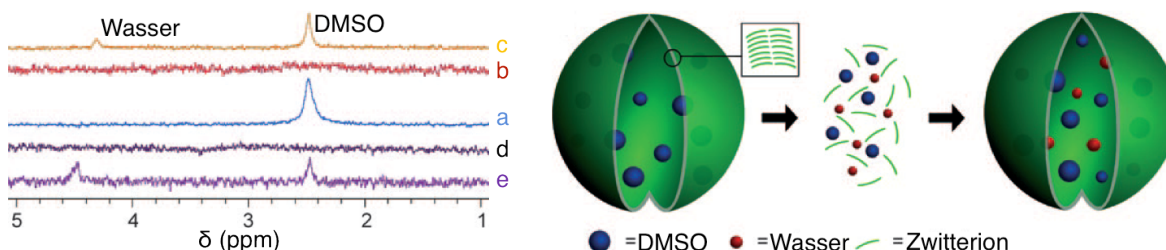


Abb. 3.3.48 Auszug der NMR-Spektren einer Lösung von Verbindung **34** aus DMSO. Die Signale des eingeschlossenen DMSO (a) verschwanden nach Zugabe eines Äquivalentes HCl (b) und konnten, durch die Zugabe der gleichen Menge an NaOH (c), wieder hergestellt werden. Der analoge Prozess konnte auch erst durch Base- (d) und anschließender Säurezugabe (e) erzielt werden. Rechts ist schematisch der Schaltprozess dargestellt. (Reprinted with permission)^[101]

Wurde der ursprüngliche pH-Wert darauf Folgend durch eine äquimolare Zugabe an wässriger NaOH rejustiert, konnte das Signals der eingekapselten DMSO- und zusätzlicher Wassermoleküle zurückgewonnen werden. Eine analoge Versuchsdurchführung in umgekehrter Reihenfolge resultierte in dem gleichen Ergebnis (Abbildung 3.3.48 a, d, e).

Analog zu dem eben beschriebenen System konnte das im Kapitel 3.2 eingeführte Zwitterion **3** dazu genutzt werden, um durch eine Kombination mit Terpyridin als metallbindende Funktion das bivalente System **35** zu ermöglichen (Abbildung 3.3.49). Somit wurde ein System generiert, welches über die Fähigkeit verfügte, sowohl durch Variation des pH-Wertes als auch durch die Koordination mit einem Metall in seiner Aggregation beeinflusst zu werden.^[102]

Als Grundlage diente die Tatsache, dass Terpyridine wie in Verbindung **35** Eisen(II)-Ionen mit einer Bindungskonstante von 10^8 M^{-2} in DMSO binden können, wobei ein 2:1 Komplex gebildet wird. UV-, NMR- und DOSY-NMR-Experimente bestätigten, dass sowohl die Zugabe von Eisen(II)-Ionen als auch das Einstellen des pH-Wertes auf 5–7 die Bildung von konkreten Dimeren auslöste (Abbildung 3.3.49). Allerdings führte nur die Kombination beider Stimuli zur Ausbildung größerer Aggregate.

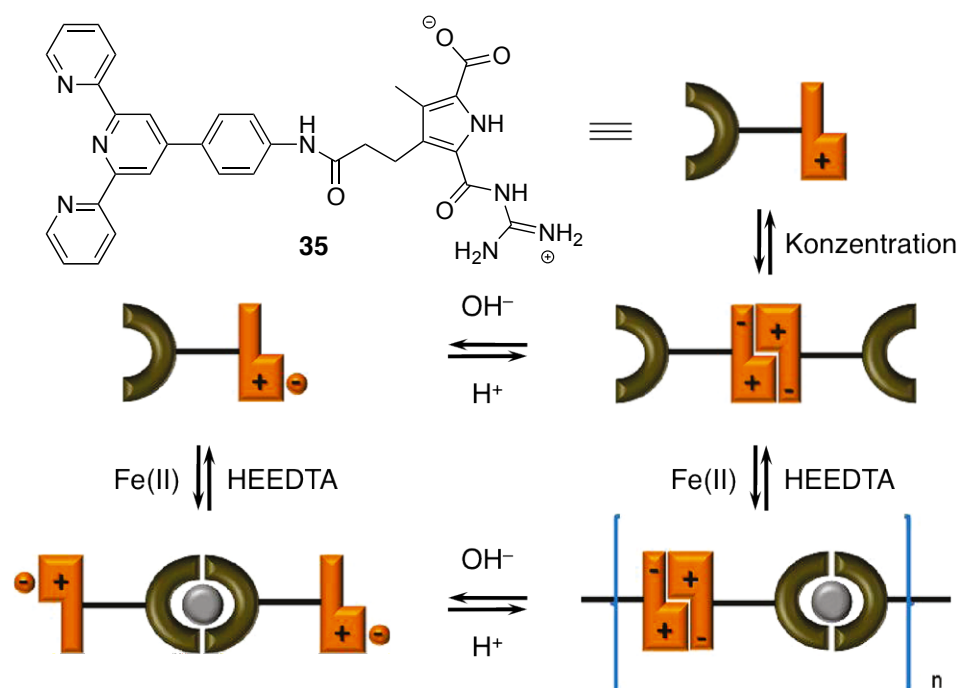


Abb. 3.3.49 Chemische Struktur der bivalenten Verbindung **35** die wie schematische dargestellt aggregieren kann. (Reprinted with permission)^[102]

Kapilar-Viskositätsmessungen belegten einen deutlichen Anstieg der Viskosität bei Erhöhung der Eisenkonzentration in einer Lösung aus dem Zwitterion **35**.^[103] Ab einer Menge von 0.5 Äquivalenten an Eisen stoppte wie erwartet die Zunahme der Viskosität abrupt (Abbildung 3.3.50 D). AFM und TEM-Aufnahmen bestätigten, dass bei einer Kombination der zwitterionischen Form von **35** und der Anwesenheit von Eisen(II)-Ionen die Ausbildung von individuellen Oligomerstränge ausgelöst wurde (Abbildung 3.3.50 A-C) Diese Fasern verfügten über eine Länge von mehreren hundert Nanometern und eine Höhe von 0.6 ± 0.2 nm.

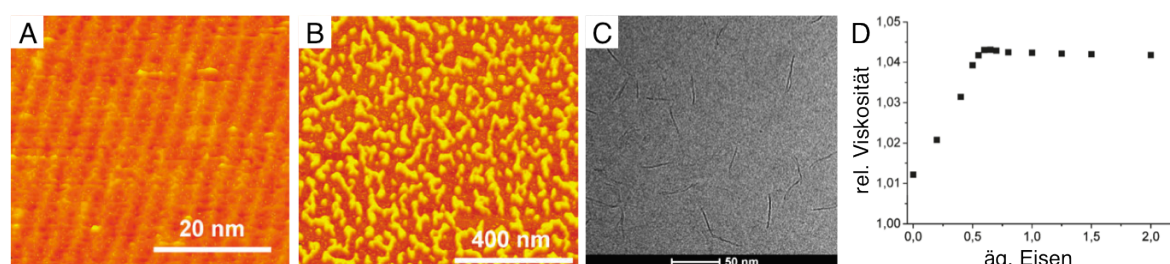


Abb. 3.3.50 Die AFM- (A = Graphit, B = Mica) und TEM-(C) Aufnahmen belegen die lineare Aggregation, die das Zwitterion **35** mit der Koordination von Eisen verursacht. Ein Plot der relativen Viskosität gegen die zugegebene Menge an Eisenionen (D) zeigt des Weiteren die deutliche Zunahme der Viskosität. (Reprinted with permission)^[102, 103]

Die verbindende Einheit zwischen der zwitterionischen Bindungsstelle und den Terpyridinen in Verbindung **35** verfügte über eine ausreichende Flexibilität, um cyclische Strukturen auszubilden. Dies konnte unter anderem durch TEM-Aufnahmen belegt

werden, wobei ein klassischer Ring-Ketten-Mechanismus mit einer KPK von ≈ 0.35 nm ermittelt werden konnte. So konnten bei zusätzlichen TEM-Aufnahmen unterhalb der KPK ausschließlich cyclische Aggregate detektiert werden. ESI-MS-Messungen belegten hierbei, dass diese Strukturen den cyclischen di- und tetrameren Analoga entsprachen.

Die Fähigkeit der reversiblen Schaltbarkeit konnte sowohl durch die mehrfache Veränderung des pH-Wertes als auch durch konkurrierende Komplexbildung der Eisen(II)-Ionen mit HEEDTA bewiesen werden. In beiden Fällen wurden die faserähnlichen Aggregate in ihre korrespondierende dimere Form deaggregiert. Wurde der pH-Wert wieder auf den zwitterionischen Wert eingestellt oder wurde zusätzliches Eisen(II) zugegeben, konnte der ursprüngliche Ausgangszustand wieder hergestellt werden.

Zusammenfassend konnte somit gezeigt werden, dass durch die Kombination einer Metall- und einer pH-sensitiven Gruppe Oligomere gebildet werden, die durch unterschiedliche äußere Einflüsse in ihrem Aggregationsverhalten beeinflusst werden.

Als letztes Beispiel wird ein weiteres bifunktionales System vorgestellt, dessen Grundlage wieder das Zwitterion **3** lieferte. In diesem Fall ist es bei der Verbindung **37** mit einer Adamantan-Einheit verbunden (Abbildung 3.3.51).

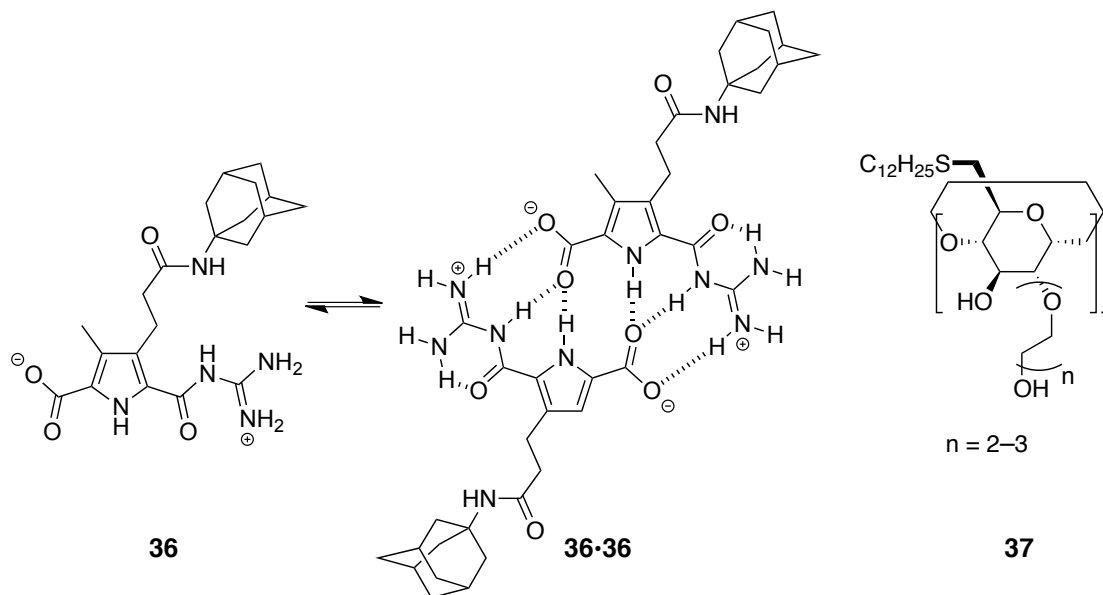


Abb. 3.3.51 Chemische Struktur des Zwitterions **36**, seiner dimeren Form **36-36** und dem β -Cyclodextrin **37**.

Es ist bekannt, dass Adamantan in der Kavität von β -Cyclodextrinen (CD) mit einer Bindungskonstante von $K_a > 10^4 \text{ M}^{-1}$ in Wasser komplexiert werden kann.^[104] In Kombination mit der Tatsache, dass das funktionalisierte CD **37** in Wasser Vesikel bildet,

konnten durch die Coaggregation des Zwitterions **36** mit dem CD **37** neue Strukturen ermöglicht werden.

Die Wechselwirkungen der Verbindung **36** und **37** wurden mit mehreren Methoden analysiert. Optische Dichtemessungen ergaben eine deutliche Trübung einer wässrigen Lösung, wenn beide Verbindungen in einem Verhältnis 1:2 (**36/37**) unter neutralen Bedingungen vorlagen. Dieser Effekt konnte unter basischen oder sauren pH-Werten nicht festgestellt werden. Unter diesen Bedingungen lag Verbindung **36** nicht zwitterionisch vor und somit konnte auch keine Selbstaggregation stattfinden. Wenn ein Überschuss an nichtfunktionalisiertem CD (ohne vesikelbildende Eigenschaften) oder ein Zwitterionanalogon ohne Adamantanfunktion zu dieser Lösung als Konkurrenzpartner gegeben wurde, konnte eine zeitabhängige Enttrübung der Lösung beobachtet werden.^[105] Ähnliche Effekte wurden durch DLS-Messungen bestätigt. Es zeigte sich, dass nur bei einer Mischung der Verbindungen **36** und **37** bei einem pH von ca. 7 ein Größenwachstum der Aggregate von 160 auf 400 nm erkennbar wurde. Dies alles deutete darauf hin, dass **36** eine Aggregation der Vesikel von **37** induziert.

AFM und Cryo-TEM Aufnahmen bestätigten, dass bei einer Lösung von Verbindung **37** in Abwesenheit von **36** nur isolierte Vesikel detektiert werden konnten, die im Falle der AFM-Probenpräparation zu bimolekularen Schichten (Abbildung 3.3.52 A) kollabierten.

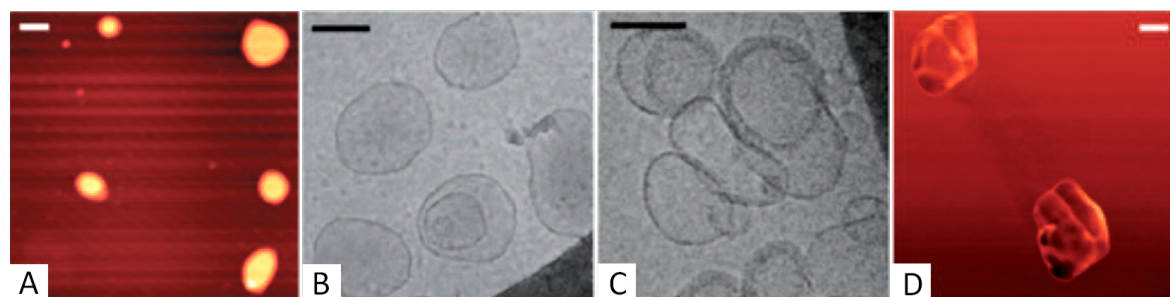


Abb. 3.3.52 Die AFM-Höhen (A) und -Phasen (D) bzw. Cryo-TEM (B, C) Bilder belegen die Bildung der Vesikel, die von **37** bei Abwesenheit (A, B) von **36** zustande kommen. Nach Zugabe von **36** (C, D) zu dieser Lösung ist das deutliche Aggregieren dieser Vesikel sichtbar. (Reprinted with permission)^[104]

Nach Zugabe von einem halben Äquivalent von **36** zu einer Lösung bestehend aus **37** in Wasser konnte eine deutliche Aggregation der Vesikel zu noch größeren himbeerartigen Strukturen beobachtet werden. Dies deutete auf eine starke Adhäsion der einzelnen Vesikel hin. Des Weiteren legten die AFM-Aufnahmen den Schluss nahe, dass die Vesikel durch die Wechselwirkung mit den Zwitterionen über eine größere Robustheit verfügten, da sie nach analoger Probenpräparation nicht bei den AFM-Messungen als kollabierte Schichten dargestellt wurden.

Somit konnte gezeigt werden, dass durch äußere Einflüsse das Aggregieren von Vesikeln zu größeren Strukturen reversibel erzwungen werden konnte, indem entweder der pH-Wert variiert, oder Konkurrenzpartner zugegeben wurden.

In diesem Kapitel wurden unterschiedliche Methoden vorgestellt, durch welche bestehende Aggregate sowohl reversibel zerstört als auch eine Transformation in andere Nanostrukturen ausgelöst werden kann. Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass eine große Diversität an Schaltmöglichkeiten existiert, um diese strukturelle Veränderung auszulösen. Die einfachen physikalischen Veränderungen wie die Variation der Konzentration oder der Temperatur bewirkt in den meisten Fällen, aufgrund der fundamentalen Charakteristika der supramolekularen Chemie, lediglich eine Deaggregation der Systeme in ihre monomere Form. Größerer Einfluss kann durch die Zugabe von Zusatzstoffen wie alternative Lösemittel, chirale Hilfsauxiliare, Gegenionen oder Koordinationspartner erzielt werden. Der Einfluss von Ladungen hat schließlich mitunter den stärksten Einfluss auf Nanostrukturen, vor allem wenn sie direkt die Bindungsmotive betreffen und somit einen Einfluss auf die Assoziationskonstanten der Bindungsmotive ausüben.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In dieser Dissertation werden neue monomere Bausteine vorgestellt, die aufgrund ihres Designs schaltbare supramolekulare Oligomere ermöglichen. Nachdem die theoretischen Grundlagen hierzu im vorherigen Kapitel behandelt wurden, stehen im Folgenden neue Systeme im Mittelpunkt. Hierbei wird zunächst eine konzeptionelle Entwicklung von funktionalisierten Zwitterionen besprochen, die auf dem bekannten Bindungsmotiv **3** basieren. Als Resultat wird darauf folgend eine Syntheseplanung vorgestellt, die für alle Systeme analog ist. Im Anschluss daran werden die jeweiligen Zielverbindungen präsentiert, die basierend auf den im zweiten Kapitel besprochenen Fragestellungen in monovalente, aliphatisch divalente und aromatisch divalente Systeme unterteilt werden. Nach der Synthese der jeweiligen Moleküle werden die Untersuchungen der Aggregationseigenschaften bei unterschiedlichen Bedingungen erläutert. Hierbei steht die externe Schaltmöglichkeit der resultierenden Strukturen im Mittelpunkt.

4.1 Konzeptionelles Design neuer funktionalisierter Zwitterionen

Das Zwitterion **3** weist nicht nur eine außergewöhnlich hohe Assoziationskonstante in DMSO ($K_{\text{ass}} \approx 10^{12} \text{ M}^{-1}$) und Wasser ($K_{\text{ass}} = 180 \text{ M}^{-1}$) auf. Von entscheidender Bedeutung ist ebenfalls, dass diese Dimerisierung sowohl durch die Zugabe von Säure als auch von Base beeinflusst werden kann. Aufgrund dieser Kombination ist das Bindungsmotiv ideal geeignet, um schaltbare supramolekulare Oligomere herzustellen. Um neben der eigentlichen Dimerisierung jedoch weitere Aggregationsformen zu ermöglichen, bedarf es zusätzlicher Funktionalisierungen des Zwitterions. Diese können, wie in Abbildung 4.1.1 dargestellt, prinzipiell an drei Positionen des Zwitterions eingeführt werden:

- 1) Funktionalisierung der Guanidinio-Einheit (Zwitterionanalogon **38**)
- 2) Funktionalisierung der Carboxylat-Einheit (Zwitterionanalogon **39**)
- 3) Funktionalisierung über die Pyrrolperipherie (Zwitterionanalogon **40**)

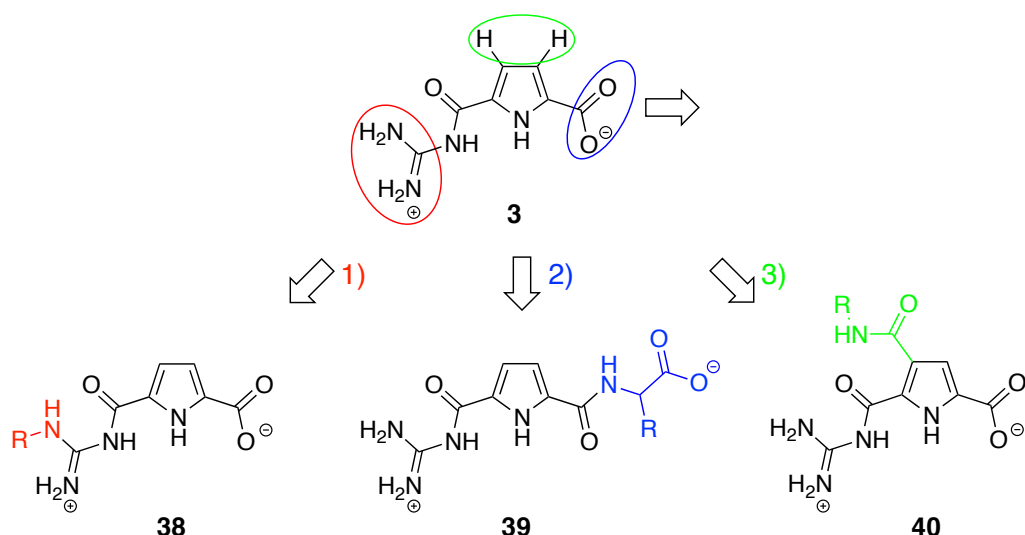


Abb. 4.1.1 Prinzipiell bestehen drei Möglichkeiten um eine Funktionalisierung des Zwitterions **3** zu ermöglichen.

Die erste Methode, also eine Funktionalisierung direkt an der Guanidinio-Einheit (Zwitterionanalog **38**), kann für aliphatische Kohlenwasserstoffe durch unterschiedliche synthetische Methoden ermöglicht werden.^[67,68,106–109] Bei der Verknüpfung von unreaktiven Verbindungen wie zum Beispiel konjugierte, aromatische Amine ist hierbei jedoch ein deutlicher synthetischer Mehraufwand notwendig.^[110] Ein weiteres, für diese Arbeit ausschließendes Kriterium besteht in der geometrischen Struktur einer solchen Verknüpfung. Unter anderem soll in dieser Arbeit die Mindestlänge der verbrückenden Einheit zwischen zwei Bindungsmotiven ermittelt werden, ab welcher cyclische Dimere vorliegen. Wird dies durch eine Verknüpfung mittels der Guanidinio-Funktionen bewerkstelligt, ergibt sich hieraus eine große räumliche Nähe der jeweiligen positiven Ladungen (Abbildung 4.1.2). Die daraus resultierende elektrostatische Abstoßung kann daraufhin einen störenden Einfluss auf das Aggregationsverhalten ausüben.

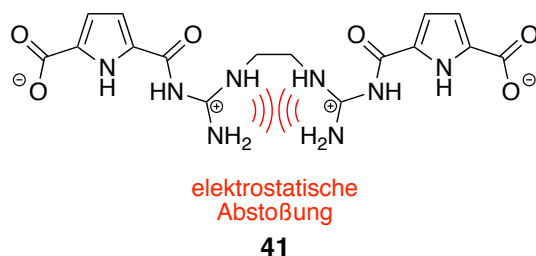


Abb. 4.1.2 Die chemische Struktur eines potentiellen ethylverbrückten Zwitterions **41** zeigt die daraus resultierende elektrostatische Abstoßung (in rot dargestellt).

Folglich wurde für das weitere Design der funktionalisierten Zwitterionen eine alternative Möglichkeit gewählt. Hierzu wurde zunächst die zweite Methode in Erwägung gezogen, die über eine Verknüpfung der Säurefunktion des Pyrrols mit einer Aminosäure

bewerkstelligt wird (vergleiche Verbindung **39**). Allerdings hat sich herausgestellt, dass sowohl die Verwendung von unterschiedlichen Aminosäuren (Glycin, Alanin und Serin), als auch der Abstand zwischen Pyrrol und Carboxylat (Mono/Dipeptid) einen deutlichen Einfluss auf das Aggregationsverhalten haben.^[100,107,111–114] Wesentlicher Vorteil des

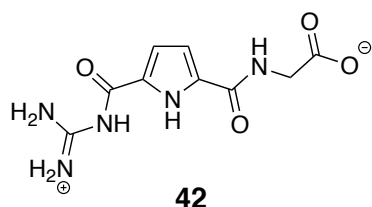


Abb. 4.1.3 Chemische Struktur der Verbindung **42**.

charakterisierende Dimerisierung mit sehr hoher Assoziationskonstante. Dagegen weist das Zwitterion **42** eine deutlich komplexere Aggregation auf, was mit der räumlichen Trennung zwischen der Carboxylat-Funktion und dem Pyrrol zusammen hängt (Abbildung 4.1.3). Bereits die Funktionalisierung mit der Aminosäure Glycin

führte dazu, dass unterschiedliche Aggregationsformen detektiert wurden. Aufgrund dieser Tatsache wurde dieses Prinzip der Funktionalisierung nicht weiter in Betracht gezogen.

Die dritte Alternative, das Zwitterion **3** mit zusätzlichen funktionellen Gruppen zu versehen, besteht in einer Variation der rückwärtigen Pyrrolperipherie.^[102,115–119] Dies kann durch eine zusätzliche Säurefunktion an der 3- oder 4-Position des Pyrrolringes erfolgen (Vgl. **40**, Abbildung 4.1.1 bzw. **44** Abbildung 4.1.4). Diese Methode hat im Gegensatz zu den beiden zuvor beschriebenen deutliche Vorteile, da hierbei eine Funktionalisierung durch eine einfache Veresterung bzw. Amidbildung ermöglicht wird. Des Weiteren wird die elektronische und geometrische Struktur der Zwitterionen an sich kaum verändert, wodurch die Dimerisierungseigenschaften des Zwitterions erhalten bleiben sollte. Ein weiterer Vorteil ist, dass eine unzureichende Ladungstrennung, wie im Falle der Guanidinio-Verbrückung, durch diese Variante gänzlich umgangen werden kann (Abbildung 4.1.4).

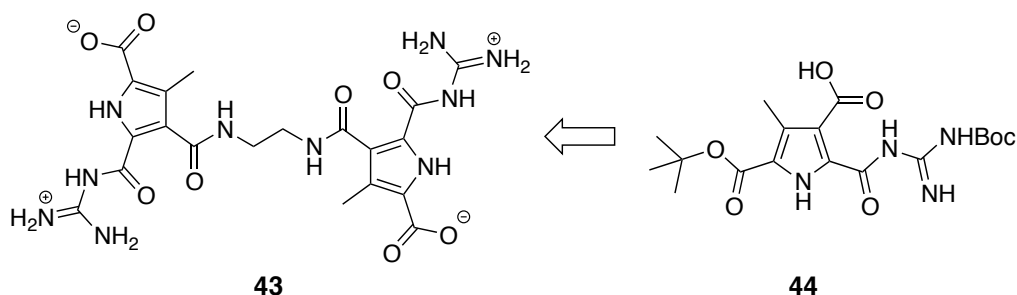


Abb. 4.1.4 Retrosynthetische Herstellung des ethylverbrückten, divalenten Zwitterions **43** aus der Säure **44**.

Ein solches Design ist auch bei der Ermittlung der Mindestlänge zwischen zwei Bindungsmotiven für die Ermöglichung von cyclischen Dimeren vorteilhaft. Durch die Wahl einer direkt konjugierten Säurefunktion an der 3-Position des Pyrrolringes wird eine sehr

kurze Verbrückung zwischen den zwei Zwitterionen wie bei Verbindung **43** gewährleistet. Somit ist diese direkte Konjugation anderen bekannten Pyrrolsäuren vorzuziehen.^[120]

Zusammenfassend ist die Säure **44** somit gut geeignet, um als Grundbaustein für die Synthese der hier beschriebenen monomeren Bausteine zu dienen. Allerdings wurden in früheren synthetischen Ansätzen beim eigentlichen Kupplungsschritt einer analogen Pyrrolsäure **46** mit Propargylamin **45** nicht eindeutig zu charakterisierende Nebenprodukte (NP) nachgewiesen (Abbildung 4.1.5). Diese konnten nur durch aufwendige Reinigungsmethoden von dem eigentlich erwünschten Produkt **47** abgetrennt werden.^[121]

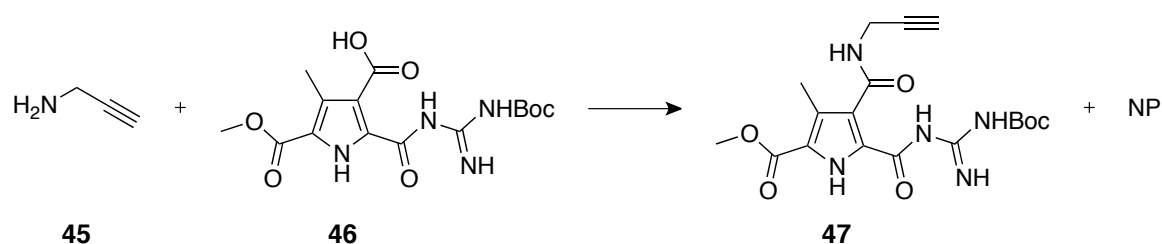


Abb. 4.1.5 Bei der Reaktion der Pyrrolsäure **46** mit Propargylamin **45** konnten neben dem erwarteten Produkt **47** unerwünschte Nebenprodukte (NP) nachgewiesen werden.

Es wurde hierbei davon ausgegangen, dass eine **intramolekulare** Ringschlussreaktion zwischen der aktivierten Säurefunktion und der Guanidino-Einheit zur Bildung der Nebenprodukte führte. Dieses cyclische Produkt unterscheidet sich chromatographisch nur marginal von dem eigentlichen Reaktionsprodukt. Somit musste vor allem für die Entwicklung der divalenten Systeme dieser Arbeit die Syntheseroute weitergehend optimiert werden, um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden und somit höhere Ausbeuten zu gewährleisten. Aus diesem Grund sollte zunächst die Kupplung mit der peripheren Funktionalität durchgeführt werden, um erst darauf folgend die Guanidino-Funktion einzuführen. Der somit veränderte retrosynthetische Ansatz ist schematisch in Abbildung 4.1.6 zusammengefasst.

Bei diesem Syntheseweg wird zunächst der Grundbaustein **50** mit den jeweiligen Aminen (RNH_2) zum Diester **49** gekuppelt, welcher darauf folgend durch eine basische Methylesterentschützung selektiv verseift wird. Eine daran anschließende Kupplung mit Monobocguanidin resultiert somit in der geschützten Version **48** der jeweiligen Zwitterionen.

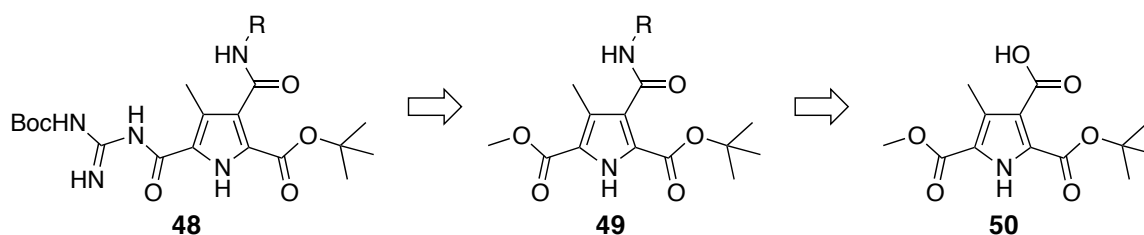


Abb. 4.1.6 Mittels des neuentwickelten retrosynthetischen Ansatzes kann das Pyrrolanalogon **48** mit der peripheren Funktionalität (*R*) synthetisiert werden.

Jedoch zeigte sich, dass bei dieser Vorgehensweise die selektive basische Entschützung des Methylesters nicht realisierbar ist, da selbst bei milden Bedingungen stets auch eine Entschützung des *tert*-Butylesters erfolgt. Durch eine genauere Betrachtung der Reaktion konnte ermittelt werden, dass eine bevorzugte Abspaltung des *tert*-Butylesters stattfand. Eine mögliche mechanistische Erklärung dieses Sachverhaltes ist in Abbildung 4.1.7 zusammengefasst. Durch einen **intramolekularen** fünfgliedrigen Ringschluss zwischen dem freien Elektronenpaar der Amidbindung und der Carboxylfunktion des Esters wird das Imid **51** gebildet. Dieses ergibt darauf folgend in einer weiteren Reaktion mit den Hydroxidionen die Säure **52**.

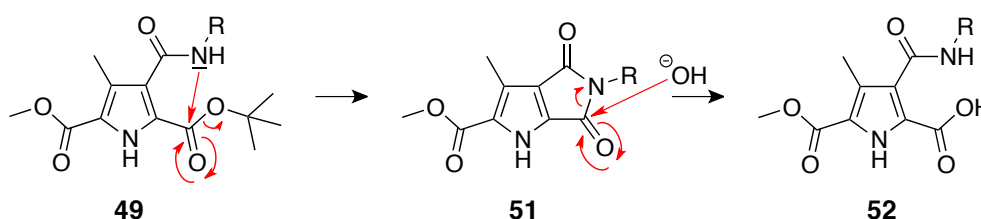


Abb. 4.1.7 Möglicher Mechanismus der Verseifung des *tert*-Butylesters der Verbindung **49** der über das Intermediat **51** die Entstehung der Carbonsäure **52** erklärt.

Da aufgrund dieser mechanistischen Besonderheit eine selektive basische Verseifung des Methylesters nicht ohne weiteres realisierbar ist, wurde stattdessen eine selektive säurekatalysierte *tert*-Butylesterentschützung in Erwägung gezogen. Dies ermöglicht an der so frei werdenden Säurefunktion die nötige Verknüpfung mit der Guanidino-Einheit. Somit resultiert daraus ein neuer Syntheseweg, der als Grundlage für die Zielverbindungen dieser Arbeit diene (Abbildung 4.1.8).

Mittels dieser Synthesesequenz kann durch eine Kupplung der Säure **50** sowohl mit Mono- als auch Diaminen die Verbindungsklasse **49** erhalten werden. Eine anschließende säurekatalysierte Entschützung der *tert*-Butylester hin zur freien Säure **55** kombiniert mit der darauf folgenden Kupplung mit Monobocguanidin führt daraufhin zu den zweifach geschützten Verbindungen **54**.

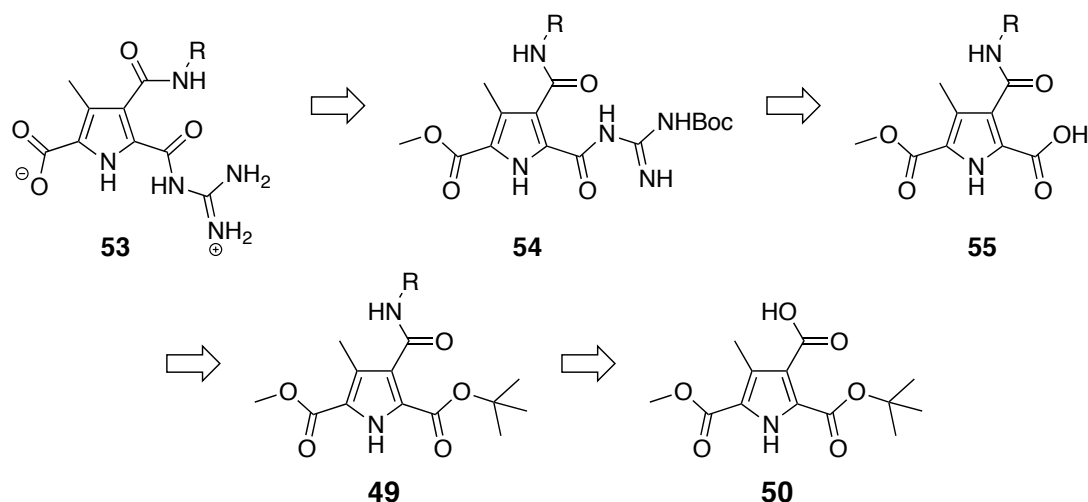


Abb. 4.1.8 Der neue retrosynthetische Ansatz dient ausgehend von dem Grundbaustein **50** als Grundlage fast aller in dieser Arbeit hergestellten Zwitterionen.

Durch die abschließende Boc- und Methylesterentschüttung und die darauf folgende Einstellung des pH-Wertes auf ca. 5.8 kann somit die Synthese der gewünschten Zwitterionen **53** realisiert werden. Deutlicher Vorteil dieser Synthesestrategie ist, dass sie für fast alle in dieser Arbeit vorgestellten Zwitterionen anwendbar ist. Die für den ersten Schritt notwendige Säure **50** kann hierbei in wenigen Schritten und im großen Maßstab hergestellt werden.

4.2 Synthese des Grundbausteins 50

Nachdem im vorhergehenden Kapitel die Synthesestrategie der unterschiedlichen Zwitterionen vorgestellt wurde, wird im Folgenden die Entwicklung und Synthese des dafür notwendigen Grundbausteins **50** beschrieben.

Bei der Säure **50** handelt es sich um eine zweifach geschützte Pyrrol-Trisäure, die analog zu einer literaturbekannten Synthesen einer ähnlicher Verbindungen hergestellt werden kann.^[122] Der retrosynthetische Ansatz ist in Abbildung 4.2.1 zusammengefasst.

Durch eine, der Knorrschen Pyrrolsynthese ähnlichen, Reaktion zwischen dem Oxim **59** und Benzyl-Acetoacetat **60** kann auf diesem Weg das Dimethyl-Pyrrol **58** erhalten werden. Eine daran anschließende Oxidation liefert die 2-Pyrrolcarbonsäure **57**. Durch die Veresterung der freien Säurefunktion mit *tert*-Butanol (Verbindung **56**) gefolgt von der abschließenden Entschüttung des Benzylesters kann die erwünschte 3-Pyrrolsäure **50** hergestellt werden.

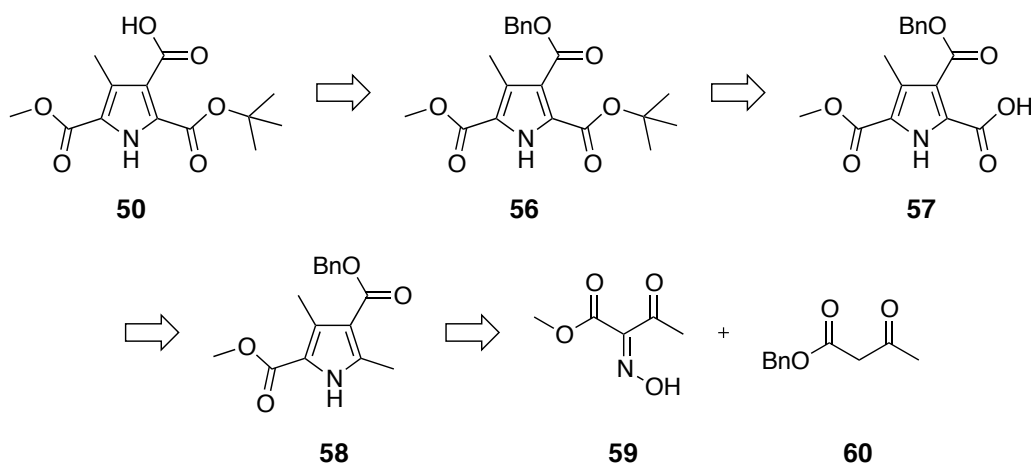


Abb. 4.2.1 Der retrosynthetische Ansatz diente bei der Synthese der Pyrrolsäure **50** als Grundlage.

Die erfolgreiche Synthese des Grundbausteins **50** ist in der Abbildung 4.2.2 zusammengefasst. Der erste Schritt, die Umsetzung des Oxims **59** mit Benzyl-Acetoacetat **60** verlief nach einer Literatur bekannten Synthese einer ähnlichen Verbindungen.^[122] Abweichend von der Versuchsvorschrift wurde das Oxim **59** jedoch nicht in situ erzeugt, sondern als Reinsubstanz zugegeben, da dessen Herstellung aus Methyl-Acetoacetat und Natriumnitrit nicht quantitativ verläuft.^[123] Durch die Zugabe der Reinsubstanz kann eine genauere Berechnung der nötigen Äquivalente erfolgen, wodurch die Ausbeute wesentlich gesteigert wurde. Somit konnte nach Umkristallisierung des bei der Reaktion entstandenen Rohproduktes aus Methanol das Dimethyl-Pyrrol **58** als weißes Pulver mit einer Gesamtausbeute von 79% isoliert werden.

In der darauf folgenden Oxidation der Methylgruppe in 5-Position des Pyrrols reicht im Gegensatz zu analogen Verbindungen, Sulfurylchlorid allein nicht aus um die Reaktion zu ermöglichen.^[124] Vielmehr muss aufgrund der direkt konjugierten Esterfunktion in 4-Position des Pyrrolringes ein Äquivalent elementares Brom zugegeben werden.^[125] Durch Verwendung dieses Gemisches (Sulfurylchlorid/Brom = 3/1) konnte die Säure nach Reinigung mit gekühltem Diethylether mit einer Ausbeute von 44% als weißer Feststoff isoliert werden. Als Nebenprodukt wurde eine große Menge einer nicht eindeutig zu identifizierender, rötlicher Substanz isoliert, bei welcher es sich voraussichtlich um ein Gemisch diverser halogenierter Spezies handelte.

Die auf die Oxidation folgende mit DCC/DMAP katalysierte Veresterung zum *tert*-Butyl-Pyrrolester **56** konnte erneut nach einer literaturbekannten Synthese einer ähnlichen Verbindung verwirklicht werden.^[126] Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes wurde Verbindung **56** zunächst als zähes farbloses Öl mit einer Ausbeute von 63% isoliert, wobei das Öl über Nacht zu einem weißen Feststoff kristallisierte.

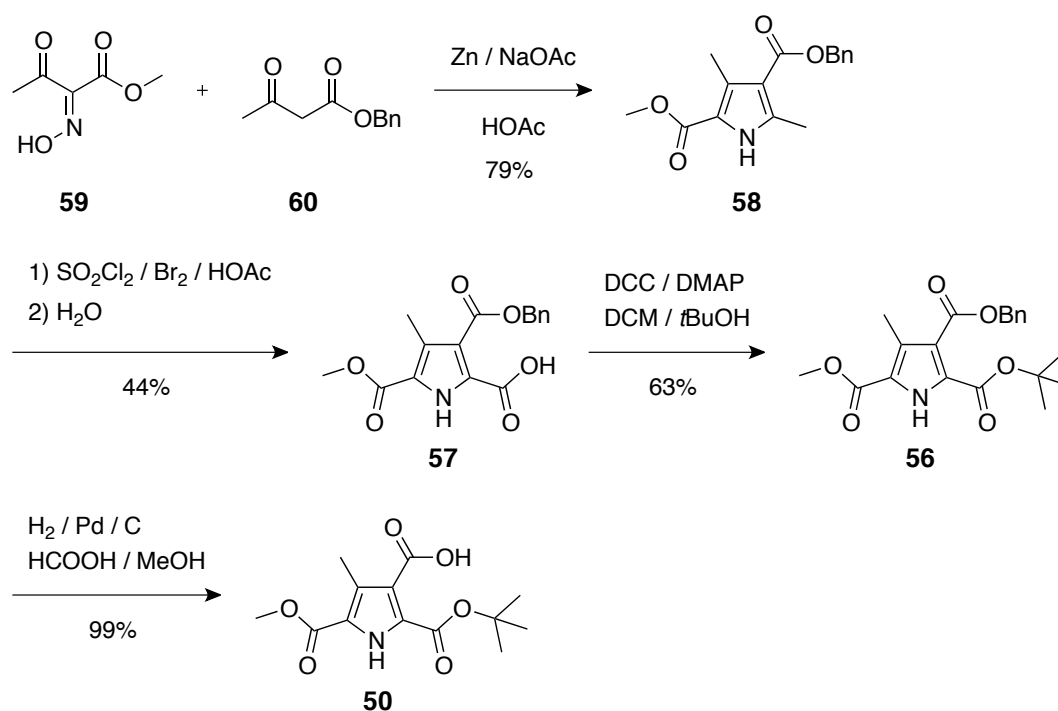


Abb. 4.2.2 Mittels der abgebildeten Syntheseroute konnte mit den angegebenen Ausbeuten der Grundbaustein **50** hergestellt werden.

Die abschließende Entschützung des Benzylesters unter Verwendung einer Palladium/Aktivkohle katalysierten Hydrogenolyse verlief darauf hin quantitativ. Hierbei zeigte sich jedoch, dass für die erfolgreiche Umsetzung ein leicht saures Milieu notwendig ist, da sonst selbst bei Erhitzen auf 80 °C keine Reaktion stattfindet. Dies konnte durch die Zugabe einer katalytischen Menge Ameisensäure gewährleistet werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass durch eine vierstufige Synthese die 3-Pyrrolsäure **50** mit einer Gesamtausbeute von 22% erfolgreich hergestellt werden kann. Des weiteren konnte die gesamte Reaktionssequenz auch im Multigrammmaßstab durchgeführt werden, was für die Verwendung als Grundbaustein für diverse Zielverbindungen unerlässlich ist. Somit war die notwendige Grundlage für die Synthese und Analyse der in dieser Arbeit vorgestellten Zwitterionen gegeben. Im Folgenden dient dieser Grundbaustein **50** als Ausgangspunkt für die im Kapitel 4.1 entwickelte Synthesestrategie.

4.3 Untersuchungen des Einflusses einer direkt verbundenen Amidfunktion auf das Zwitterion 3

Der Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt in der Ermittlung des Einflusses zusätzlicher Funktionalitäten auf das Aggregationsverhalten des Zwitterions **3**. Um bei beobachteten Effekten jedoch verlässliche Schlussfolgerungen zu ermöglichen, müssen sämtliche Faktoren berücksichtigt werden, die eine Veränderung verursachen können. Zu diesem Zweck soll zunächst eine Vergleichsverbindung **62** analysiert werden (Abbildung 4.3.1). Anhand dieses Moleküls kann der Einfluss der zusätzlichen Methyl- und Amidfunktion des Pyrrolringes sowohl auf die elektronische Struktur als auch auf die Aggregationseigenschaften des Zwitterions **3** ermittelt werden.

4.3.1 Konzeptionelles Design des Vergleichzwitterions 62

Bei dem Vergleich zwischen dem klassischen Bindungsmotiv **3** und dem im Kapitel 4.1 neu entwickelten selbstkomplementären Zwitterion **61** wird deutlich, dass sie sich ausschließlich anhand der Substituenten in der rückwärtigen Pyrrolperipherie unterscheiden (Abbildung 4.3.1).

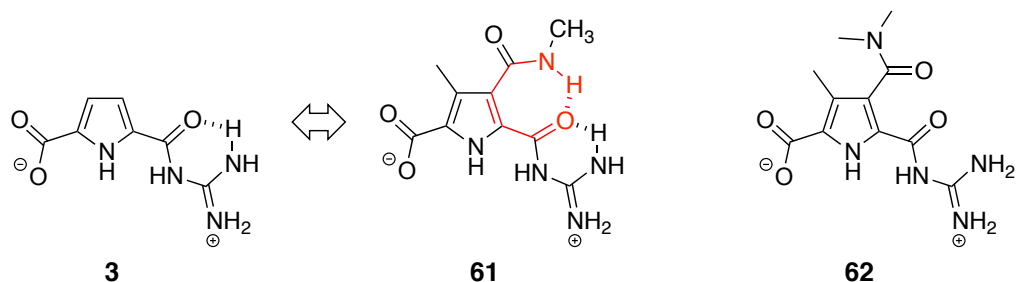


Abb. 4.3.1 Vergleich der chemischen Strukturen des klassischen Zwitterions **3**, der daraus abgeleiteten Verbindung **61** und des Vergleichszwitterions **62**.

Aufgrund des neuen Designs des Bindungsmotives ist in 3- und in 4-Position des Pyrrols eine zusätzliche Methyl- und eine Amidfunktion lokalisiert. Diese können beide einen Einfluss auf die elektronische Struktur des Zwitterions ausüben. So besteht zusätzlich zu der bereits vorhandenen Präorganisation zwischen der Carbonylfunktion und dem Guanidinio-NH₂ die Möglichkeit einer weiteren **intramolekularen** Wasserstoffbrücke. Dies führt zur Ausbildung eines siebengliedrigen Ringes wie es bei dem Vergleichszwitterion **61** durch die rote Einfärbung verdeutlicht ist (Abbildung 4.3.1). Kraftfeldrechnungen der Verbindung **61** zeigen, dass im Falle dieser zusätzlichen

Präorganisierung eine parallele Orientierung der Amidbindung bezüglich der Pyrrolebene vorliegt (Abbildung 4.3.2 A). Dies führt zu einem vergrößerten konjugierten System, was in vergleichenden NMR- und UV/Vis-Experimenten durch deutliche Veränderungen gegenüber dem ursprünglichen Zwitterion **3** nachweisbar sein sollte.

Wie bereits im Kapitel 2, der Aufgabenstellung, erwähnt ermöglichen zusätzliche Amidfunktionen bei aromatischen Systemen eine eindimensionale Aggregation durch Wasserstoffbrücken unterstützte π - π -Stapelwechselwirkungen.^[9–11] Bei einem analogen Aggregationsmechanismus der zwitterionischen Zielverbindungen dieser Arbeit kann dies nur durch eine nichtparallele Orientierung der peripheren Amidbindung bezüglich der Pyrrolebene ermöglicht werden. Somit können bei einer senkrechten Orientierung lediglich induktive Effekte der peripheren Funktionalität die elektronische Struktur des Zwitterions beeinflussen. In wieweit diese Effekte nachweisbar sind sollte anhand der Vergleichsverbindung **62** analysiert werden (Abbildung 4.3.1). Bei diesem Molekül existieren in der Pyrrolperipherie sowohl eine Methylgruppe als auch eine Amidfunktion, die aufgrund des Mangels eines Wasserstoffbrückendonors aber vor allem aus sterischen Gründen nicht parallel zur Pyrrolebene vorliegt. Stattdessen ist sie um ca. 74° bezüglich der Pyrrolebene verdreht (Abbildung 4.3.2 B).

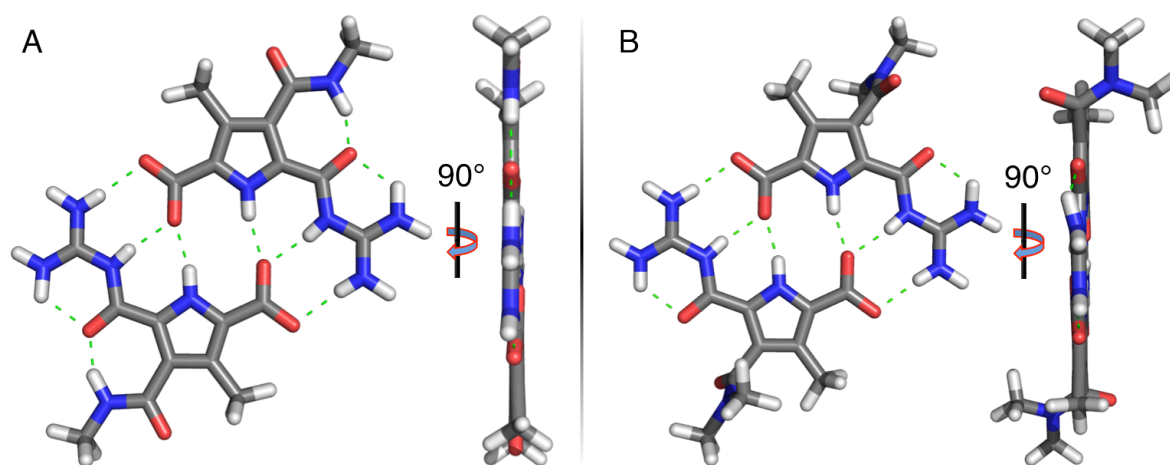


Abb. 4.3.2 Die durch Kraftfeldrechnungen optimierten Strukturen der Verbindungen **61** (A) und **62** (B) geben die Molekülgeometrien der Dimere in Lösung wieder. Bei dem Zwitterion **61** kann aufgrund der peripheren Amidbindung eine weitere Präorganisation über eine Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet werden. Dies ist bei der Vergleichsverbindung **62** wegen des Mangels eines Wasserstoffbrückendonors und aus sterischen Gründen nicht möglich (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 10000 Iterationsschritte).

Durch diese geometrische Orientierung der Amidbindung können mesomere Effekte nahezu keinen Einfluss auf die elektronische Struktur des Zwitterions ausüben. Somit kann anhand Verbindung **62** die elektronische Struktur des zuvor beschriebenen Falles

einer **intermolekularen** Wechselwirkung zwischen individuellen Zwitteriondimeren analysiert werden.

4.3.2 Synthese des Dimethylamid-Zwitterions **62**

Als Grundlage der Synthese des Zwitterions **62** diente der im Kapitel 4.1 entwickelte retrosynthetische Ansatz. Die Synthesesequenz ist in Abbildung 4.3.3 ausgehend von der Pyrrolsäure **50** zusammengefasst.

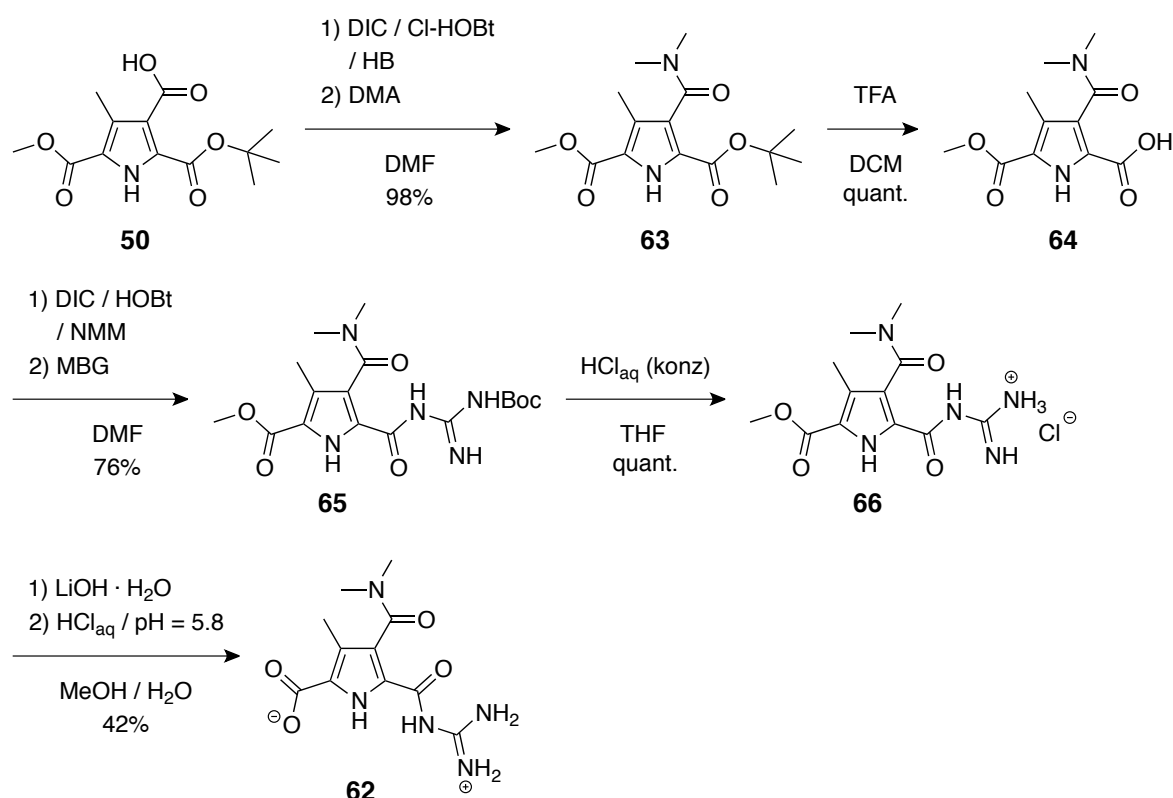


Abb. 4.3.3 Anhand der dargestellten Synthesesequenz konnte ausgehend von der Pyrrolsäure **50** die Zielverbindung **62** mit einer Gesamtausbeute von 31% hergestellt werden.

Der erste Reaktionsschritt, die Kupplung der Säure **50** mit Dimethylamin (DMA), kann durch die Aktivierung der Säurefunktion mit DIC/Cl-HOBt durchgeführt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes wurde daraus das Dimethylamid-Pyrrol **63** mit einer Ausbeute von 98% als farbloser Feststoff isoliert. Nach der quantitativen *tert*-Butylesterentschüttung mit TFA wurde darauf folgend die Pyrrolsäure **64** mit Monobocguanidin gekuppelt. Somit konnte nach einer erneuten säulenchromatographischen Reinigung des Rohproduktes das Guanidin-Pyrrol **65** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 76% isoliert werden. Nach einer quantitativen

Boc-Entschützung mit konzentrierter HCl_{aq} wurde das daraus resultierende Pyrrol-Chlorid **66** im letzten Schritt durch eine Methylesterentschützung mit Lithiumhydroxid in die deprotonierte Form des Dimethylamid-Zwitterions **62** überführt. Das Einstellen des pH-Wertes der Lösung auf 5.8 ermöglichte abschließend nach Filtration und Waschen mit Chloroform, THF und Wasser die Isolierung des Zwitterions **62** mit einer Gesamtausbeute von 31% und einer HPLC Reinheit von 96% (Anhang 8.1.1).

4.3.3 Spektroskopischer Vergleich der Zwitterionen **3** und **62**

Nach der erfolgreichen Synthese der Verbindung **62** kann im Folgenden ein Vergleich der spektroskopischen Daten mit dem ursprünglichen Zwitterion **3** beschrieben werden. Wie bereits im Kapitel 4.3.1 erwähnt besteht der hauptsächliche Unterschied beider Strukturen lediglich in den verschiedenen induktiven Effekten der Substituenten. Um den Einfluss dieser Effekte zu untersuchen, wurden von beiden Verbindungen ^1H -NMR Spektren gemessen (je 10 mM; $\text{DMSO-}D_6$). Beide Spektren sind in Abbildung 4.3.4 abgebildet und in beiden Fällen sind die charakteristischen Verschiebungen der einzelnen NH-Signale zu erkennen, die auf eine Dimerisierung hindeuten (vergleiche Kapitel 3.3.2).

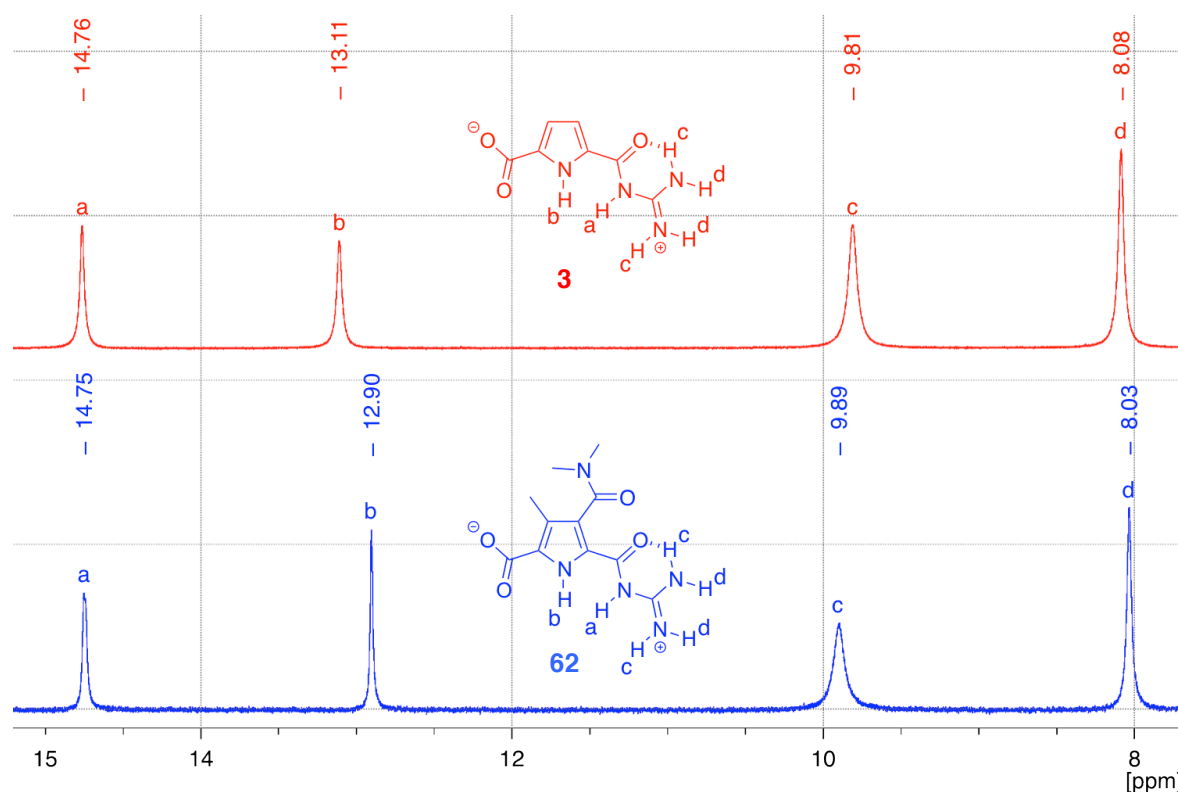


Abb. 4.3.4 Der direkte Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von den Zwitterionen **3** und **62** gibt bereits einen ersten Hinweis auf die große Ähnlichkeit beider Verbindungen bezüglich ihrer elektronischen Struktur (10 mM; $\text{DMSO-}D_6$).

Zwischen beiden Spektren können lediglich marginale Unterschiede bezüglich der Verschiebungen detektiert werden ($\Delta\delta_{\max} = 0.21$), ansonsten ähneln sich beide Spektren bezüglich der Lage und der Linienbreite der Signale sehr. Die geringen Unterschiede können aufgrund der Natur der untersuchten NH-Bindungen bereits durch unterschiedliche Anteile von Wasser in den gemessenen Proben verursacht werden.

Einen ersten Hinweis für die Abwesenheit von größeren Aggregaten kann bereits anhand der Form der ^1H -Signale gefunden werden. Große Strukturen verursachen meist aufgrund der resultierenden kurzen Relaxationszeit eine deutliche Signalverbreiterung der ^1H -Signale.^[127,128] Dagegen weisen die beiden Zwitterionen **3** und **62** sehr konkrete und scharfe Signale auf, wobei bei dem ursprünglichen Zwitterion bereits bekannt ist, dass abgesehen von der Dimerisierung keine Aggregate vorliegen.^[7,8] Anhand der großen Ähnlichkeit der Spektren kann somit bereits durch die NMR-Experimente eine nahezu identische elektronische Struktur der beiden Verbindungen **3** und **62** gefolgert werden.

Um einen Vergleich zwischen den in den Kapiteln 4.4–4.6 beschriebenen Zwitterionen und der Vergleichsverbindung **62** zu ermöglichen wurde im Folgenden von den Verbindungen **3** und **62** eine UV-Verdünnungsreihen von 200 μM bis 3 μM angefertigt. Wie später gezeigt werden kann, ist dies der Konzentrationsbereich, in dem bei den jeweiligen Verbindungen ein Aggregations/Deaggregations-Prozesses stattfindet (vergleiche Kapitel 4.4.3). Um einen besseren Vergleich der Messdaten zu ermöglichen, sind die molaren Extinktionskoeffizienten (ϵ) gegen die jeweilige Wellenlänge (λ) bei unterschiedlichen Konzentrationen aufgetragen (Abbildung 4.3.5).

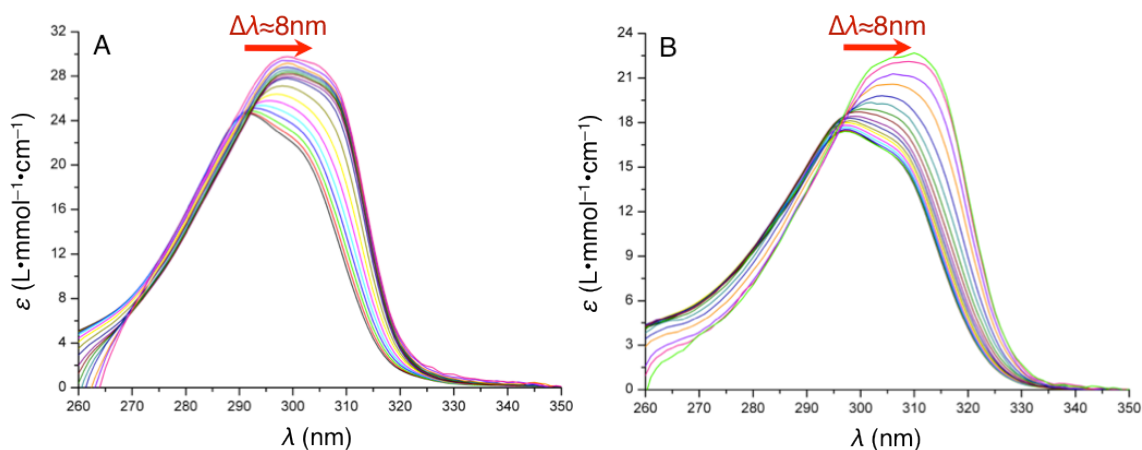


Abb. 4.3.5 Anhand der großen Ähnlichkeit der Auftragung der molaren Extinktionskoeffizienten (ϵ) gegen die jeweilige Wellenlänge (λ) der Zwitterionen **3** (A) und **62** (B) kann die nahezu identische elektronischen Struktur beider Verbindungen weitergehend bestätigt werden (untersuchter Konzentrationsbereich bei beiden Verbindungen: 200–3 μM).

Bei dem Zwitterion **3** ist im Rahmen einer Verdünnung von 200 μM auf 3 μM eine leichte Rotverschiebung der Absorptionsmaxima von ca. 291 auf ca. 298 nm und bei der Vergleichsverbindung **62** von ca. 297 auf ca. 305 nm nachweisbar. Somit kann in beiden Fällen eine leichte bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 8 nm beobachtet werden. Auffällig ist die große Ähnlichkeit der beiden UV-Verdünnungsreihen, da sie bei nahezu identischen Konzentrationen die gleiche bathochrome Verschiebung aufweisen. Lediglich bei den jeweiligen Positionen der Absorptionsmaxima kann ein Unterschied von 6–7 nm beobachtet werden. Dieser Effekt könnte durch die unterschiedlichen induktiven Effekten der Methyl- und der Amid-Funktion bei Verbindung **62** im Gegensatz zu den zwei Wasserstoffatomen bei dem ursprünglichen Zwitterion **3** zurückgeführt werden.

Abschließend kann somit zusammengefasst werden, dass beide Zwitterionen **3** und **62** in Lösung bezüglich ihrer Aggregation und der elektronischen Struktur ein nahezu identisches Verhalten aufweisen.

4.3.4 Mikroskopischer Vergleich der Zwitterionen **3** und **62**

Anhand der spektroskopischen Messungen des vorherigen Kapitels konnte bereits gemutmaßt werden, dass die Zwitterionen **3** und **62** in Lösung abgesehen der Dimere keine weiteren Aggregate bilden. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, wurden von beiden Verbindungen AFM-Messungen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde jeweils eine 10 mM und eine 1 mM Lösung der Zwitterionen in DMSO durch ein 2 minütiges „spin-coaten“ auf eine frisch abgezogene Mica-Oberfläche aufgetragen und diese im intermittierenden Modus abgebildet. Der direkte Vergleich dieser Messungen ist in Abbildung 4.3.6 wiedergegeben, wodurch ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Zwitterionen bezüglich ihres Verhaltens auf der untersuchten Oberfläche deutlich wird.

Bei den Aufnahmen der optischen Kamera sind im Falle des Zwitterions **3** bei der 10 mM Lösung Partikel mit einer durchschnittlichen Größe von 10–50 μm detektierbar (Abbildung 4.3.6 A). Diese Optik dient der Darstellung der zu untersuchenden Oberfläche und entspricht einer 10 fachen Vergrößerung. Im Falle des mit einem Dimethylamid funktionalisierten Zwitterions **62** konnten solche Partikel jedoch nicht nachgewiesen werden (Abbildung 4.3.6 E). Die AFM-Messungen der 10 mM Lösung von Verbindung **3** zeigen weitere Strukturen, wobei keine einheitliche Größenverteilung vorliegt. So können Strukturen in dem Größenbereich von wenigen Nanometern bis hin zu mehreren Mikrometern nachgewiesen werden (Abbildung 4.3.6 A, B).

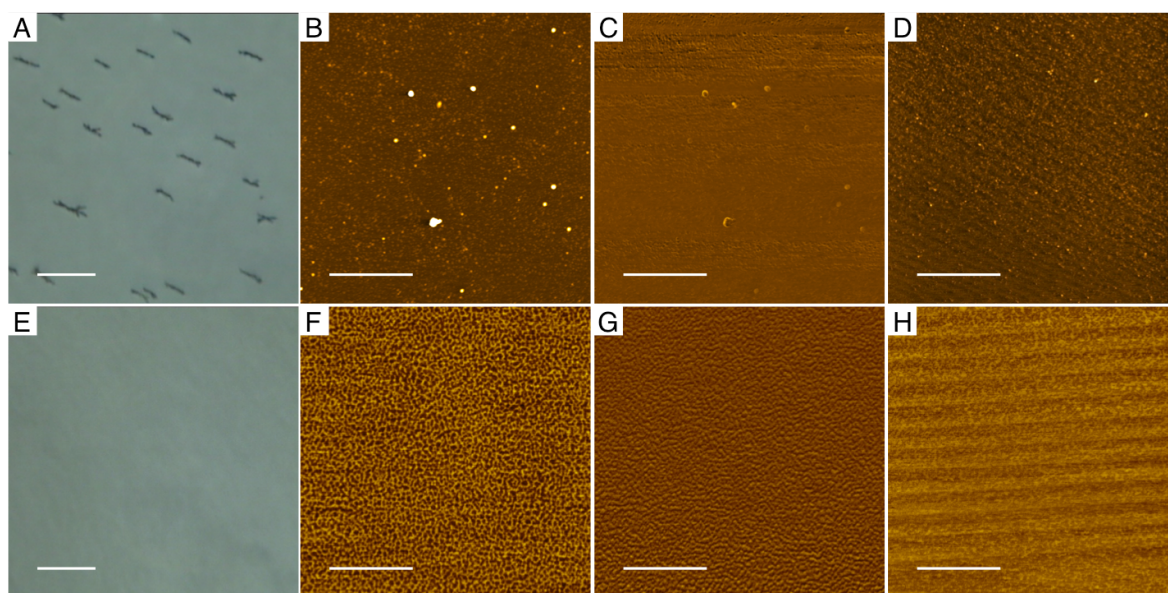


Abb. 4.3.6 Die optischen Aufnahmen (A, E) und die AFM-Bilder (B, D, F, H = Höhenbild; C, G = Phasenbilder der korrespondierenden Höhenbilder B und F) zeigen das unterschiedliche Verhalten der Zwitterionen **3** (A–D) und **62** (E–H) bei den jeweiligen Konzentrationen (A–C und E–G = 10 mM; D, H = 1 mM; Maßstabsbalken: A, E = 50 μm ; B–D, F–H = 2 μm ; Z-Farbskala: B = 56 nm; D = 4.9 nm; F = 1.5 nm; H = 0.4 nm).

Um eine genauere Angabe bezüglich der Morphologie der betrachteten Partikel zu erhalten wurden die korrespondierenden Phasenbilder analysiert. Diese geben die Schwingungsphase (z-Achse der Phasenbilder gemessen in \AA) der AFM-Sonde im intermittierenden Modus an, die direkt mit der Härte der gemessenen Oberfläche korreliert.^[129–131] Weisen zwei unterschiedliche Strukturen im Phasenbild eine identische Schwingungsphase auf, kann auf eine ähnliche Härte geschlossen werden. Somit wird anhand des korrespondierenden Phasenbildes der 10 mM Lösung von Zwitterion **3** ersichtlich, dass die detektierbaren Partikel eine ähnlich harte Morphologie wie die Oberfläche aufweisen (Abbildung 4.3.6 C). Da analoge Messungen einer 1 mM Natriumchlorid-Lösung analoge AFM-Phasenbilder ergaben, kann dies als Hinweis auf unorganisiertes bzw. ausgefallenes Material interpretiert werden. Wird die Konzentration der Lösung jedoch auf ein Zehntel verdünnt (1 mM), sind lediglich die kleinsten Partikel der 10 mM Lösung mit einer durchschnittlichen Höhe von 0.6 nm nachweisbar. Diese weisen dennoch nahezu die gleiche Härte auf, wie die untersuchte Substratträgeroberfläche, wodurch eine geordnete Aggregation ausgeschlossen werden kann (Abbildung 4.3.6 C; das horizontale Streifenmuster entspricht einem Messartefakt, welches durch die Verstärkung der Signale hervorgerufen wird).

Analoge Messungen der Verbindung **62** zeigen dagegen ein abweichendes Verhalten. Im Falle einer 10 mM Lösung kann eine netzwerkartige Struktur mit einer durchschnittlichen Höhe von 0.6 nm detektiert werden (Abbildung 4.3.6 F). Das

korrespondierende Phasenbild zeigt, dass es sich abermals um Material mit einer ähnlichen Härte wie die Oberfläche handelt, da ansonsten ein stärkerer gradueller Verlauf der beobachteten Phase erkennbar sein müsste (Abbildung 4.3.6 G). Wird die Konzentration auf 1 mM erniedrigt kann ebenfalls eine netzwerkartige Struktur detektiert werden, deren durchschnittliche Höhe jedoch lediglich 0.2 nm beträgt (Abbildung 4.3.6 H).

Die mitunter sehr deutlichen Unterschiede bezüglich der AFM-Messungen können auf die divergierenden Löslichkeiten der Zwitterionen zurückgeführt werden. Das Zwitterion **3** ist nur bis zu einer Konzentration von 5 mM vollständig löslich.^[34] Oberhalb dieser Konzentration kann nur kurzzeitig durch starkes Erhitzen (120 °C für 2 Minuten) und unter Verwendung eines Ultraschallbades (10 Minuten) eine klare Lösung erhalten werden. Nach wenigen Minuten kann jedoch bereits die Bildung eines Niederschlages beobachtet werden. Die ersten Partikel dieser Niederschlagsbildung lagen voraussichtlich bereits bei der Probenpräparation in Lösung vor, waren jedoch zu klein um mit bloßem Auge wahrgenommen zu werden. Das Vergleichszwitterion **62** verfügt, aufgrund der zusätzlichen Amidfunktion, über eine löslichkeitsfördernde Gruppe wodurch beständige Lösungen bis zu 40 mM herstellbar sind. Daraus folgend lassen sich in der Optik des Messgerätes auch keine Partikel detektieren (vergleiche Abbildung 4.3.6). Des Weiteren ist bei den 10 mM Messungen zu berücksichtigen, dass die Verbindung **62** vollständig gelöst vorlag, während bei dem Zwitterion **3** sehr schnell getrennte Mikrophasen entstanden. Diese können den größeren ungeordneten Partikeln von **3** zugeordnet werden. Bei geringen Konzentrationen liegt Verbindung **3** wahrscheinlich in sehr kleinen Mikrophasen vor, ähnlich einer Emulsion. Diese erscheinen bei den AFM-Messungen der 1 mM Lösung in Form der kleinen nachweisbaren Partikel.

Das Zustandekommen der Strukturen des Zwitterions **62** kann durch seine wesentlich höhere Löslichkeit begründet werden. Unter Berücksichtigung dieser sehr viel besseren Löslichkeit können keine Partikel von ausgefallenem Material detektiert werden, da die Verbindung vollständig gelöst vorliegt. Wird aufgrund der Probenpräparation das verwendete Lösemittel entfernt, lagern sich die einzelnen Moleküle ähnlich einem dünnen Ölfilm auf einer Wasseroberfläche zu der beobachteten Netzwerkstruktur zusammen. Wird die Konzentration hierbei von 10 mM auf 1 mM erniedrigt wird lediglich die Schichtdicke des Netzwerkes verringert.

Somit unterscheiden sich beide Verbindungen bei näherer Betrachtung nur aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit, denn in beiden Fällen konnten keine klar definierten Strukturen detektiert werden.

4.3.5 Zusammenfassung des Vergleichs zwischen den Zwitterionen 3 und 62

Als Resultat der analytischen Untersuchungen der Verbindungen **3** und **62** wurde ersichtlich, dass weder beim klassischen Zwitterion **3** noch bei dem Dimethylamid-Zwitterion **62** Indizien für eine zusätzliche Aggregation neben der Dimerisierung in Lösung vorliegen. Dies ist ebenso im Einklang mit dem Vorhandensein von deutlich definierten ^1H -NMR-Signalen und der geringen Veränderungen der UV-Spektren bei der Variation der Konzentration. Des Weiteren zeigte sich, dass beide Verbindungen sowohl strukturell als auch elektronisch ein nahezu identisches Verhalten aufweisen, was nur durch eine senkrechte Orientierung der peripheren Amidbindung ermöglicht werden kann. Die Diskrepanz bezüglich des Verhaltens auf der Oberfläche der durchgeführten AFM-Messungen kann hierbei durch die unterschiedlichen Löslichkeiten der beiden Verbindungen erklärt werden.

Somit kann im Folgenden der Einfluss von unterschiedlichen Funktionalisierungen auf die Aggregationseigenschaften des Zwitterions **3** untersucht und mit den Daten der Verbindung **62** verglichen werden.

4.4 Untersuchungen zu monofunktionalisierten Zwitterionen

Im vorherigen Kapitel 4.3 konnte belegt werden, dass ein nichtparallel zur Pyrrolebene orientiertes, direkt an den Aromaten gebundenes Amid nahezu keinen Einfluss auf die elektronische Struktur des Zwitterions **3** hat. Als Ergebnis hieraus können im Folgenden spektroskopische Effekte den zusätzlichen Funktionalisierungen an dieser Amidbindung zugeordnet werden. Somit kann überprüft werden, in wie weit sekundäre Amide bei Verbindungen, die auf dem Zwitterion **3** basieren, eine eindimensionale Aggregation analog zu literaturbekannten Beispielen ermöglichen.^[9-12]

4.4.1 Design und Entwicklung der monovalenten Zwitterionen 67–72

Das Design der monofunktionalisierten oder auch monovalent genannten Zwitterionen basiert auf dem im Kapitel 4.1 entwickelten Konzept. Synthetisch kann diese Verbindungsklasse durch die Kupplung des Grundbausteins **50** mit unterschiedlichen Monoaminen hergestellt werden (vergleiche hierzu Kapitel 4.1).

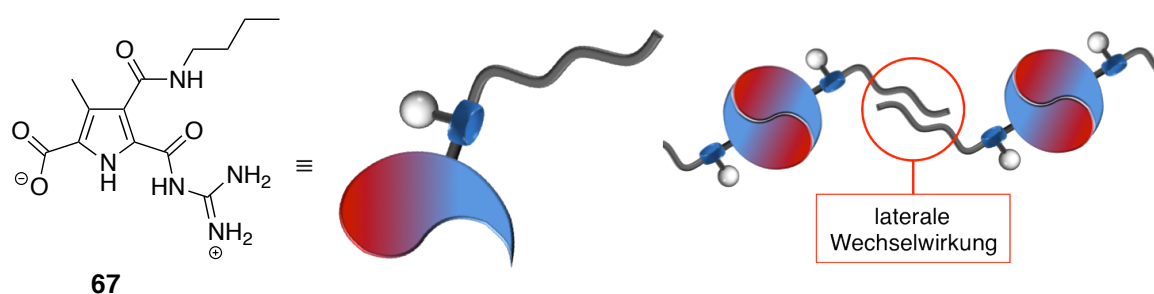


Abb. 4.4.1 Die chemische und schematische Struktur zeigen das Zwitterion **67**, bei dem durch die Wahl der kurzen Butylkette in der Pyrrolperipherie eine laterale Wechselwirkung minimiert werden soll.

Mit *n*-Butylamin wird auf diesem Weg Verbindung **67** zugänglich. Um eine Minimierung potentieller lateraler, **intermolekularer** van-der-Waals-Wechselwirkungen entlang der Zwitterionebene zu minimieren, wurde mit *n*-Butan eine relativ kurze Alkylkette gewählt (Abbildung 4.4.1). Auf diese Weise sollte lediglich eine eindimensionale H-Typ-Aggregation entlang der senkrechten Zwitterionachse ermöglicht werden, ohne dass durch laterale Wechselwirkungen eine Aggregation dieser Fasern untereinander erfolgt. Durch die Vermeidung dieser lateralen Wechselwirkungen soll eine eindeutige Zuordnung der ermittelten Daten zu den eindimensionalen Strukturen gewährleistet werden. Der strukturelle Aufbau dieser Aggregate sollte, analog zu den literaturbekannten Beispielen,

durch π - π -Stapel-Wechselwirkungen der einzelnen Zwitteriondimere untereinander und zusätzlichen unterstützenden Wasserstoffbrücken ermöglicht werden.

Anhand von CD-Messungen der analogen chiralen Verbindungen **s68** und **r69** (Abbildung 4.4.2) kann daraufhin überprüft werden, ob eine solche Stäbchenbildung über eine helikale Natur verfügt. Kann hierbei eine Helixbildung nachgewiesen werden, sollte darauf Folgend die Möglichkeit einer chiralen Verstärkung innerhalb der Coaggregation von **67/s68** bzw. **67/r69** überprüft werden (vergleiche Kapitel 3.3.5).

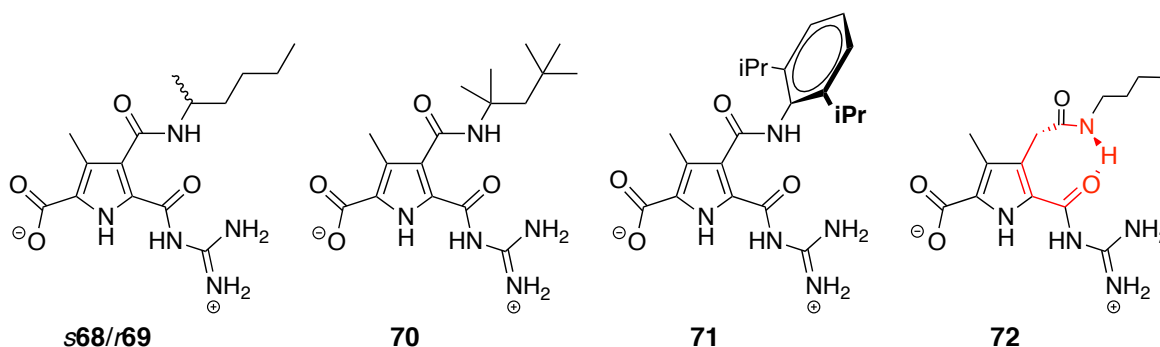


Abb. 4.4.2 Chemische Strukturen der monovalenten Zwitterionen **68–72**.

Weitergehend sollte der sterische Einfluss der peripheren Seitenkette auf die Aggregation der Verbindung **67** ermittelt werden. Dies kann anhand von Verbindung **70** erfolgen, dessen wesentlicher Unterschied zum Molekül **67** in der räumlichen Ausdehnung entlang der peripheren Seitenkette besteht. Mit diesem Zwitterion **70** soll folglich untersucht werden, ob eine Vergrößerung des sterischen Anspruches in einer Destabilisierung der Aggregation resultiert. Andererseits kann aufgrund einer Verstärkung der van-der-Waals-Wechselwirkungen entlang der Stäbchenachse auch der aggregative Zusammenhalt verstärkt werden.

Als ein Pendant zur Vergleichsverbindung **62** des vorherigen Kapitels sollte Verbindung **71** bezüglich seiner Aggregationseigenschaften untersucht werden. Bei dem Zwitterion **62** des vorherigen Kapitels konnten keine größeren Aggregate als das Dimer detektiert werden. Strukturell wurde bei dem Dimer **62·62** eine senkrechte Orientierung der peripheren Amidbindung durch die Dimethylamid-Funktion in der rückwärtigen Pyrrolperipherie einerseits durch den Mangel eines Wasserstoffbrückendonors und andererseits aus sterischen Gründen verhindert. Als Pendant hierzu sollte die Verbindung **71** über abweichende aggregative Eigenschaften verfügen. Durch die Verwendung des Diisopropyl-Phenyl-Restes sollte vor allem aus sterischen Gründen ebenfalls eine größere Aggregation als die Dimerisierung verhindert werden. Hierzu müsste, wie in Abbildung 4.4.3 A entlang der grünen Pfeile eine **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zu einem benachbarten Dimer aufgebaut werden. Dies sollte jedoch aufgrund der räumlichen

Orientierung der beiden Isopropyl-Gruppen aus sterischen Gründen deutlich erschwert werden. Somit sollten die beiden Isopropyl-Gruppen eine **intermolekulare** Aggregation der einzelnen Dimere **71** verhindern.

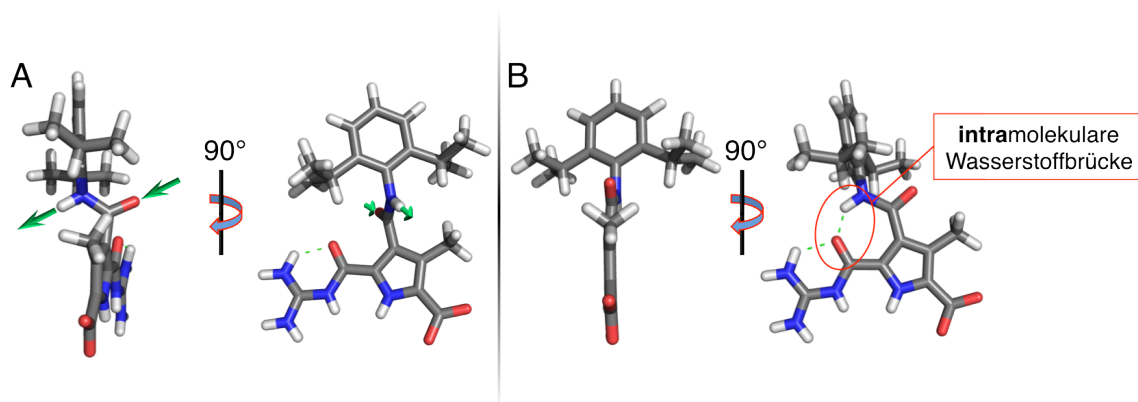


Abb. 4.4.3 Anhand der durch Kraftfeldrechnung optimierten Strukturen sind die unterschiedlichen Konformere des Dimers **71** ersichtlich. A) Im Falle einer **intermolekularen** Aggregation muss die zusätzlichen Wasserstoffbrückenbindungen entlang der grünen Pfeile erfolgen, was jedoch aus sterischen Gründen durch die beiden Isopropyl-Gruppen der peripheren Seitenkette deutlich erschwert wird. B) Bei einer parallelen Orientierung der peripheren Amidfunktion wird dagegen die markierte zusätzliche **intramolekulare** Wasserstoffbrücke durch den abschirmenden Effekt des Anilinderivates begünstigt. Der Übersicht halber ist jeweils nur eine Hälfte des Dimers abgebildet (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 10000 Iterationsschritte).

Eine parallele Orientierung der peripheren Amidfunktion sollte allerdings trotz der sterisch anspruchsvollen Seitenkette möglich sein, da in diesem Fall der Anilin-Rest senkrecht zur Zwitterionebene steht. Durch diese räumliche Anordnung kann wie in Abbildung 4.4.3 B ersichtlich die sterische Abstoßung der beiden Isopropyl-Funktionen vernachlässigt werden. Somit wird bei einer solchen parallelen Orientierung der peripheren Amidfunktion zur Zwitterionebene die bereits beschriebene zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Amid-NH und dem Carbonylsauerstoffatom ermöglicht (Abbildung 4.4.3 B). Zusätzlich üben die beiden Isopropylreste des peripheren Aromaten einen abschirmenden Effekt aus, der diese **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung vor potentiellen Wechselwirkungspartner schützt. Als Ergebnis sollte die parallele Orientierung der peripheren Amidbindung zur Zwitterionebene deutlich begünstigt vorliegen und eine größere Aggregation als das Dimer verhindert werden. Dies sollte anhand von deutlichen Unterschieden zu den spektroskopischen Ergebnissen der Vergleichsverbindung **62** detektierbar sein, da dort eine solche parallele Orientierung nicht vorliegen kann. Diese Unterschiede können somit einerseits der direkten Konjugation des peripheren Amides zum Pyrrol und andererseits der zusätzlichen Wasserstoffbrückenbindung zugeordnet werden.

Abschließend kann anhand von Verbindung **72** der elektronische Einfluss der **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem peripheren Amid und dem Carbonylsauerstoffatom des Zwitterions ermittelt werden. Bei dieser Verbindung wird eine Vergrößerung des konjugierten Systems wie bei dem eben beschriebenen Zwitterion **71** durch die verbrückende Methylenfunktion zwischen der Amidfunktion und dem Pyrrolrest verhindert. Die Kraftfeldrechnungen von **72** in Abbildung 4.4.4 zeigen, dass dennoch eine **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung durch die Ausbildung eines achtgliedrigen Ringes möglich ist (vergleiche Abbildung 4.4.2 rot markierter Strukturteil von **72**).

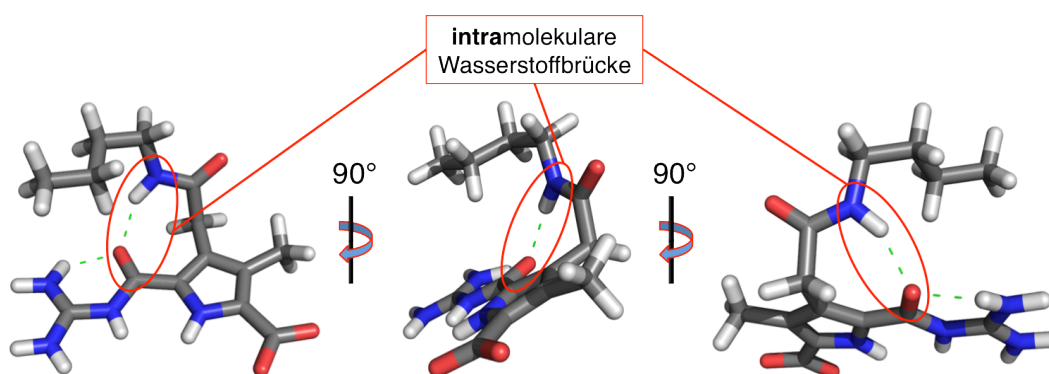


Abb. 4.4.4 Anhand der durch Kraftfeldrechnungen optimierten Struktur des Dimers **72** wird ersichtlich, dass die Ausbildung einer zusätzlichen **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem peripheren Amid und dem Carbonylsauerstoffatom möglich ist. Der Übersicht halber ist jeweils nur eine Hälfte des Dimers abgebildet (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 10000 Iterationsschritte).

Da sich die beiden Zwitterionen **72** und **67** durch die zusätzliche Methylenfunktion unterscheiden, stellt sich die Frage, ob beide Verbindungen dennoch ein ähnliches Aggregationsverhalten aufweisen. In beiden Fällen kann eine eindimensionale H-Typ-Aggregation erwartet werden, die durch zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen unterstützt wird. Allerdings weist das Molekül **72** aufgrund der zusätzlichen Methylenfunktion zwischen der Amid-Einheit und dem Pyrrol eine größere Flexibilität der peripheren Seitenkette auf. In wie weit sich diese strukturelle Eigenschaft auf die gebildeten Aggregate auswirkt, soll im Weiteren durch spektroskopische und mikroskopische Messungen geklärt werden.

Verbindung **72** stellt aufgrund des veränderten strukturellen Aufbaus die einzige Verbindung dar, die nicht ausgehend von dem Grundbaustein **50** hergestellt werden kann. Somit wird ein alternativer retrosynthetischer Ansatz benötigt, der zusammenfassend in Abbildung 4.4.5 dargestellt ist.

Bei der Entwicklung der direkt konjugierten Zwitterionen **67–71** wird aufgrund der Möglichkeit eines **intramolekularen** Ringschlusses ein synthetischer Umweg über ein zweifach geschütztes Pyrrol benötigt (vergleiche Kapitel 4.1, Abbildung 4.1.5). Dies kann

bei der Entwicklung des Zwitterions **72** vermieden werden, da ein solcher **intramolekularer** Ringschluss wegen der zusätzlichen Methylenfunktion kinetisch deutlich langsamer erfolgt, als dies bei den direkt konjugierten Systemen der Fall ist. Somit kann die Synthese des Pyrrols **73** durch die Reaktion der Säure **74** mit Butylamin erfolgen, ohne dass hierbei größere Mengen unerwünschter Nebenprodukte entstehen. Dies hat den entscheidenden Vorteil, dass sämtliche Schutzgruppen (*tert*-Butylester, Boc-Gruppe) in nur einer säurekatalysierten Reaktion entfernt werden können.

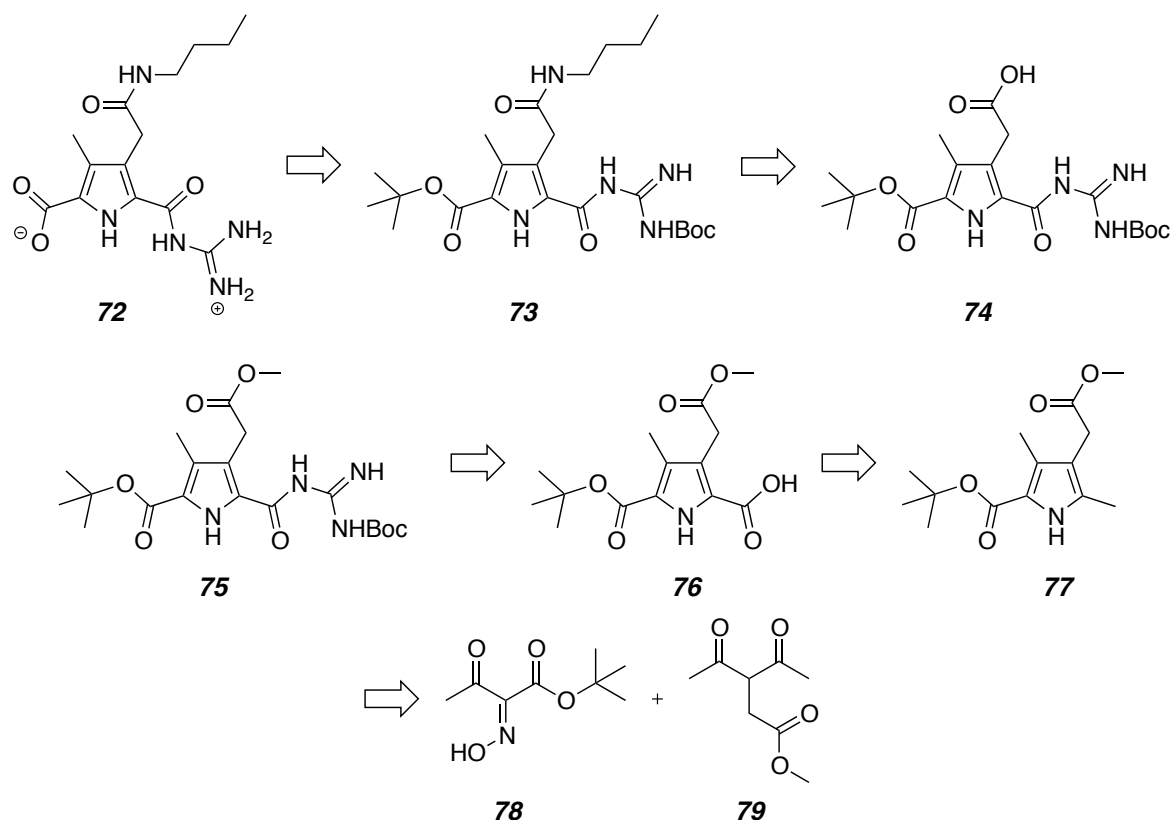


Abb. 4.4.5 Dieser retrosynthetische Ansatz stellt die Grundlage für die Synthese des Zwitterions **72** dar.

Die Säure **74** kann hierbei durch eine selektive Methylesterentschützung des Guanidin-Pyrrols **75** erhalten werden, welches durch eine Kupplung der Säurefunktion von **76** mit Monobocguanidin zugänglich ist. Diese Pyrrolsäure **76** kann wiederum in Anlehnung an eine analoge in der Literatur bekannte Oxidation des Dimethyl-Pyrrols **77** hergestellt werden. Dieses Pyrrol **77** ist schließlich durch eine, der Knorr'schen Pyrrolsynthese ähnlichen Reaktion, aus den Verbindungen **78** und **79** zugänglich.

Abschließend sollte die Möglichkeit der pH-induzierten Beeinflussung der Aggregation der Verbindungen **67–72** analysiert werden. Wie in Abbildung 4.4.6 schematisch anhand von Verbindung **67** dargestellt, kann die nach außen neutrale Form der Zwitterionen sowohl durch die Zugabe von Säure, als auch von Base in die jeweilige korrespondierende geladene Spezies überführt werden.

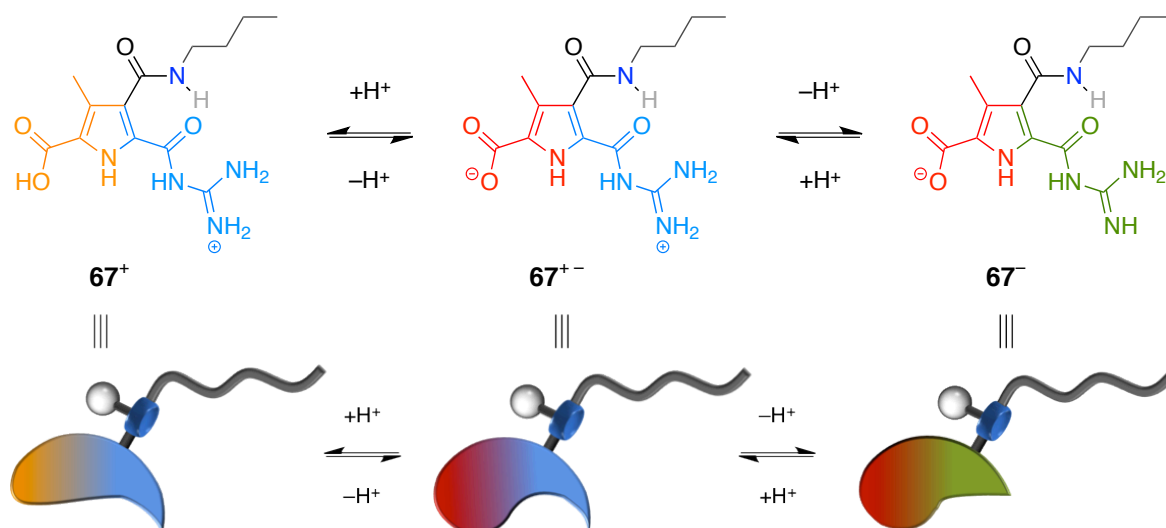


Abb. 4.4.6 Die zwitterionische Form der monovalenten Zwitterionen kann wie exemplarisch anhand von Verbindung **67** demonstriert, sowohl durch die Zugabe von Säure, als auch von Base in die korrespondierende geladene Version überführt werden.

Nachdem der strukturelle Aufbau und der retrosynthetische Ansatz der einzelnen monovalenten Zielverbindungen erläutert wurde, wird im folgenden Kapitel die Synthese der einzelnen Zwitterionen **67–72** behandelt.

4.4.2 Synthese der monovalenten Zwitterionen 67–72

Die Synthese der Zwitterionen **67–71** basiert auf den im Kapitel 4.1 beschriebenen retrosynthetischen Ansatz. Hierdurch wurde, abgesehen von dem ersten Kupplungsschritt, für alle Verbindungen eine analoge Vorgehensweise ermöglicht.

Bei den besagten ersten Reaktionsschritten, der Kupplung des Grundbausteins **50** mit den jeweiligen Aminen, mussten jedoch aufgrund der unterschiedlichen NH_2 -Gruppen variable Reaktionsbedingungen verwendet werden (Abbildung 4.4.7).

Im Falle der stärker nukleophilen Amine (Butylamin; 2-Hexylamin) waren die jeweiligen Reaktionen nach Aktivierung der Säurefunktion durch PyBOP bereits bei Raumtemperatur realisierbar. Somit konnten die Pyrrole **80–82** nach säulenchromatographischer Reinigung mit Ausbeuten von 70–80% isoliert werden (Abbildung 4.4.7 oben). Dagegen zeigte sich, dass bei den sterisch anspruchsvolleren bzw. weniger nukleophilen Aminen (1,1,3,3-Tetramethylbutylamin, Diisopropylanilin) zusätzlich zu der Aktivierung der Säurefunktion eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C notwendig ist. Ohne diese zusätzliche Temperaturerhöhung wurde trotz einer variablen Reaktionsdauer von 12 bis 72 Stunden stets eine größere Mengen des Aktivesters von **50** im Reaktionsgemisch nachgewiesen.

Durch die veränderten Reaktionsbedingungen wurde jedoch auch die beiden Pyrrole **83** und **84** mit Ausbeuten von 72% bzw. 47% isoliert (Abbildung 4.4.7 unten).

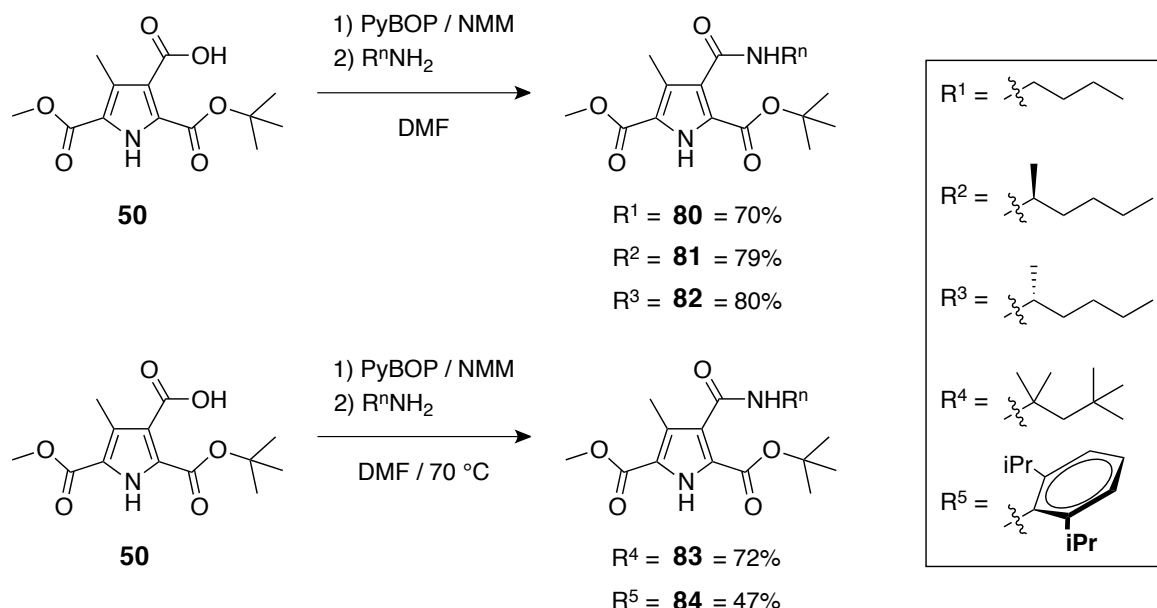


Abb. 4.4.7 Durch die jeweiligen Kupplungsreaktionen konnte der Grundbausteins **50** mit den jeweiligen Aminen zu den Pyrrolen **80–84** umgesetzt werden.

Die deutlich geringere Ausbeute im Falle der Verbindung **84** lässt sich hierbei durch die niedrigere Reaktivität und den gesteigerten sterischen Anspruch des eingesetzten Amins erklären.

Nach der erfolgreichen Synthese der jeweiligen Pyrrole **80–84** konnte die darauf folgende Sequenz unter identischen Bedingungen fortgesetzt werden. Die Ergebnisse der Reaktionssequenzen sind in Abbildung 4.4.8 zusammengefasst.

Zunächst wurden die jeweiligen *tert*-Butylester der Pyrrole **80–84** quantitativ durch eine säurekatalysierte Reaktion mit TFA abgespalten. Daraufhin konnten, nach Aktivierung der Pyrrolsäuren **85–89** mit PyBOP, die Kupplungen mit Monobocguanidin durchgeführt werden. Somit konnten die vollständig geschützten Guanidin-Pyrrole **90–94** mit Ausbeuten von 65% bis 91% isoliert werden. Hierbei zeigte sich erneut, dass der sterische Einfluss des Diisopropylanilins einen negativen Einfluss auf die Reaktivität ausübt.

Nach der erfolgreichen Synthese der vollständig geschützten Guanidin-Pyrrole **90–94** bestanden die letzten beiden Reaktionsschritte in der Abspaltung der Schutzgruppen. Die Pyrrol-Chloride **95–99** konnten hierbei quantitativ unter Verwendung von konzentrierter HCl_{aq} in THF isoliert werden. Die abschließende Methylesterentschützung wurde daraufhin mit Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus Methanol und Wasser durchgeführt. Durch das Einstellen des pH-Wertes der Reaktionslösungen auf 5.8 gefolgt von der

Reinigung der daraufhin entstandenen Feststoffe mit Chloroform, THF und Wasser konnten die Zwitterionen **67–71** mit einer HPLC Reinheit von 90–99% isoliert werden (Anhang 8.1.2–8.1.6).

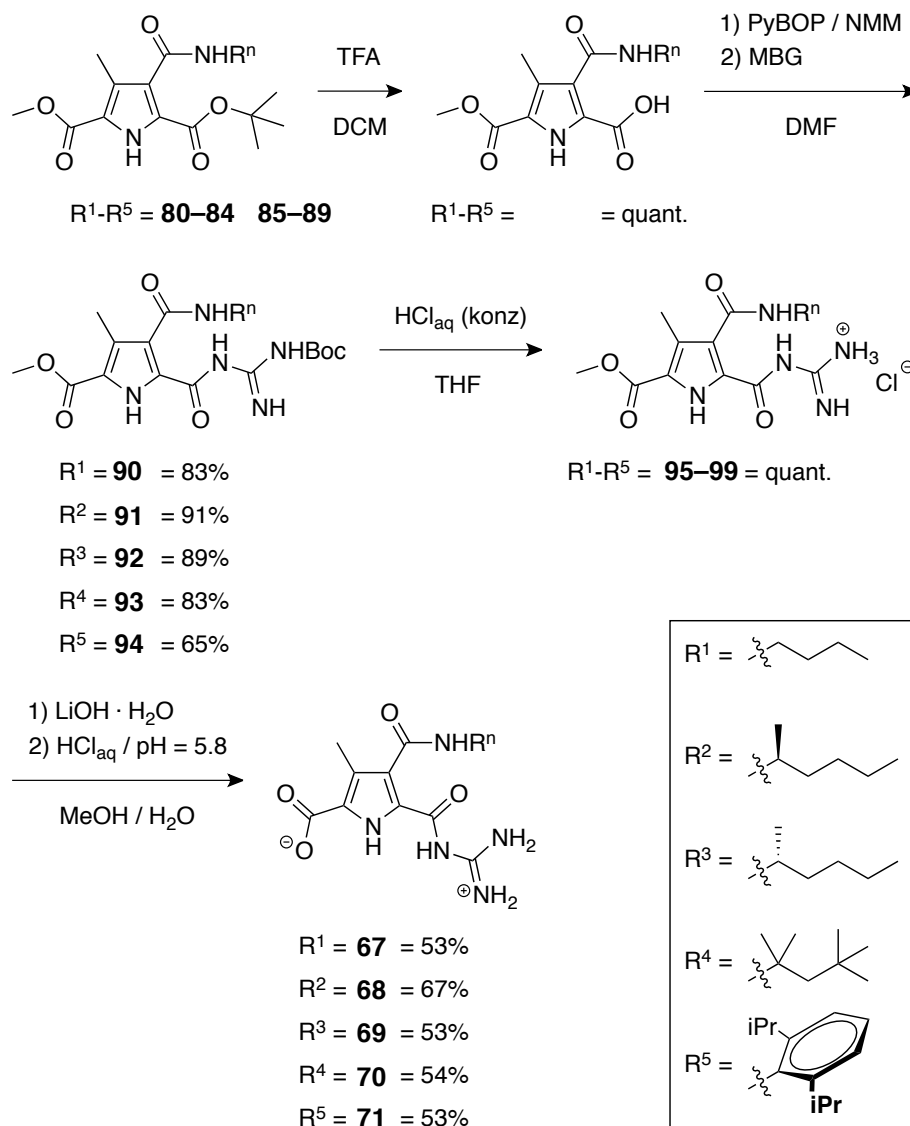


Abb. 4.4.8 Mittels dieser Synthesesequenzen konnten die Zwitterionen **67–71** isoliert werden.

Die Synthese des nichtkonjugierten Zwitterions **72** erfolgte mittels des, im vorherigen Kapitel ausgearbeiteten, retrosynthetischen Ansatz. Die vollständige Reaktionssequenz ist in Abbildung 4.4.9 zusammengefasst.

Der erste Schritt, die Herstellung des Dimethyl-Pyrrols **77**, verlief analog zu den bereits beschriebenen Knorr-Pyrrol ähnlichen Reaktionen mit einer Ausbeute von 79%. Die darauf folgende Oxidation zur Pyrrolsäure **76** wurde zunächst nach einer bekannten Versuchsvorschrift einer analogen Pyrrolverbindung durchgeführt.^[120] Hierbei zeigte sich jedoch, dass die Reaktion nur im Subgrammaßstab mit sehr geringen Ausbeuten von

<12% realisiert werden kann. Aus diesem Grund wurde eine alternative Synthese verwendet, bei der zunächst die Oxidation der Methylgruppe zum korrespondierenden Aldehyd durch Cer-Ammonium-Nitrat erfolgte.^[131] Hierbei zeigte sich, dass 8.6 Äquivalente an Cer-Salz benötigt wurden, um das Aldehyd **100** mit einer Ausbeute von 80% zu ermöglichen.

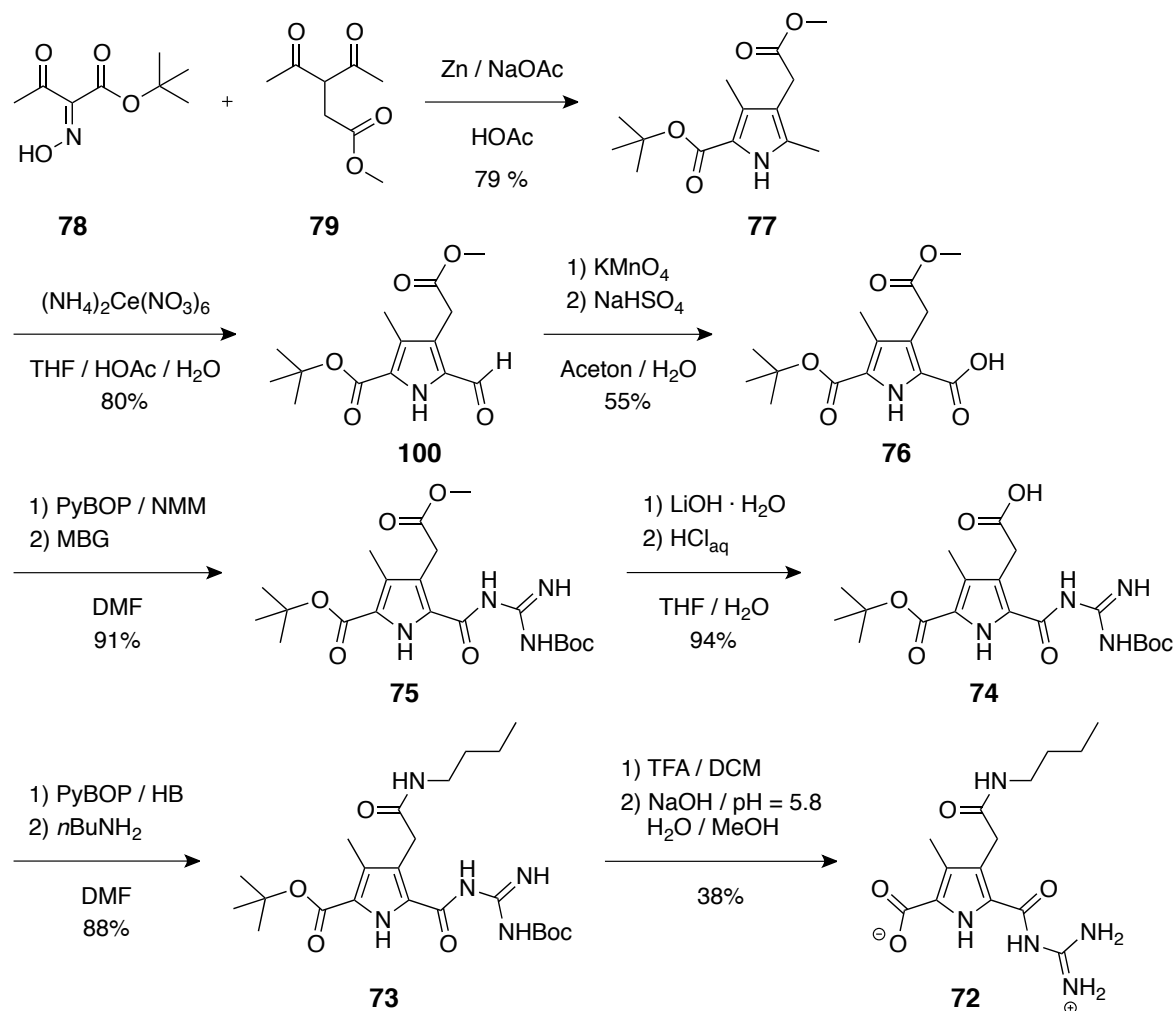


Abb. 4.4.9 Anhand dieser Reaktionssequenz konnte das Zwitterion **72** mit einer Gesamtausbeute von 10% und einer HPLC-Reinheit von 92% hergestellt werden.

Die darauf folgende Oxidation der Aldehydfunktion zur Pyrrolsäure **76** wurde mit Kaliumpermanganat als Oxidationsmittel mit einer Ausbeute von 55% realisiert. Somit konnte eine alternative Synthesestrategie für die Oxidation von Methylpyrrolen zur korrespondierenden Säure entwickelt werden. Da hierbei sehr milde Reaktionsbedingungen vorliegen, ist diese Reaktionssequenz auch für Methylpyrrole geeignet, die bisher nicht mit vergleichbaren Ausbeuten herstellbar waren.^[133]

Nachdem die Säure **76** erfolgreich isoliert werden konnte, erfolgte im Folgenden die Kupplung mit Monobocguanidin. Hierbei diente abermals PyBOP als Kupplungsreagenz wodurch das Guanidin-Pyrrol **75** mit einer Ausbeute von 91% als isoliert werden konnte.

Nach der selektiven Methylesterentschützung mit Lithiumhydroxid konnte die darauf folgende Umsetzung der Pyrrolsäure **74** zum vollständig geschützten Pyrrol **73** mit 88% realisiert werden. Die abschließende Entfernung der Schutzgruppen (*tert*-Butylester, Boc) erfolgte in einem TFA/DCM Gemisch wodurch nach Einstellen des pH-Werts auf 5.8 das Zwitterions **72** mit einer Ausbeute von 38% und einer HPLC-Reinheit von 92% isoliert wurde (Anhang 8.1.7). Anhand der neuen Synthesestrategie konnte somit das nicht konjugierte Zwitterion **72** mit einer Gesamtausbeute von 10% hergestellt werden.

4.4.3 Spektroskopische Untersuchung bezüglich des Aggregationsverhalten der Zwitterionen 67–72

Nach der erfolgreichen Synthese der unterschiedlichen monovalenten Zwitterionen **67–72** wird im Folgenden das Aggregationsverhalten dieser Verbindungen mittels spektroskopischer Methoden untersucht und mit den Ergebnissen der Vergleichsverbindung **62** aus dem Kapitel 4.3 verglichen. Zu diesem Zweck wurde von den monovalenten Verbindungen **67–72** jeweils eine 10 mm klare Lösungen in DMSO durch Erwärmen auf 120 °C und einer darauf folgenden 10 minütigen Behandlung im Ultraschallbad hergestellt. Diese klare Lösung ist jedoch nicht stabil, da in allen Lösungen binnen einer Woche ein feiner weißer Niederschlag nachweisbar war. Dieser Prozess ist besonders deutlich bei dem nicht konjugierten Zwitterion **72** ausgeprägt. Hier konnte bereits nach ca. 60 Minuten bei Raumtemperatur das Entstehen eines Feststoffes beobachtet werden. Im Rahmen der NMR-Untersuchungen war jedoch bei keinem der monovalenten Zwitterionen **67–72** eine zeitabhängige Veränderung der Spektren detektierbar. Um den später beschriebenen Vergleich der monovalenten Zwitterionen zu ermöglichen, wurde zunächst eine direkte Gegenüberstellung der Vergleichsverbindung **62** und dem Zwitterion **67** vorgenommen.

Wie in Abbildung 4.4.10 ersichtlich, können zwischen den beiden Verbindungen **62** und **67** lediglich marginale Unterschiede bezüglich der ^1H -NMR-Spektren festgestellt werden. So kann bei den für das Zwitteriondimer charakteristischen Signalen des Amid-NHs (a), des Pyrrol-NHs (b) und den an der Aggregation beteiligten Guanidinio-NHs (c) eine Verschiebung von $\Delta\delta = 0.04\text{--}0.13$ bezüglich der Signale der Verbindung **62** detektiert werden. Lediglich die Protonen des nicht an der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-NHs (d) weisen eine stärkere Verschiebung von $\Delta\delta = 0.18$ auf. Dieser Unterschied kann jedoch, aufgrund der Natur dieser NH_2 -Funktion, bereits durch einen unterschiedlichen Gehalt an Wasser in den Proben zustande gekommen sein.

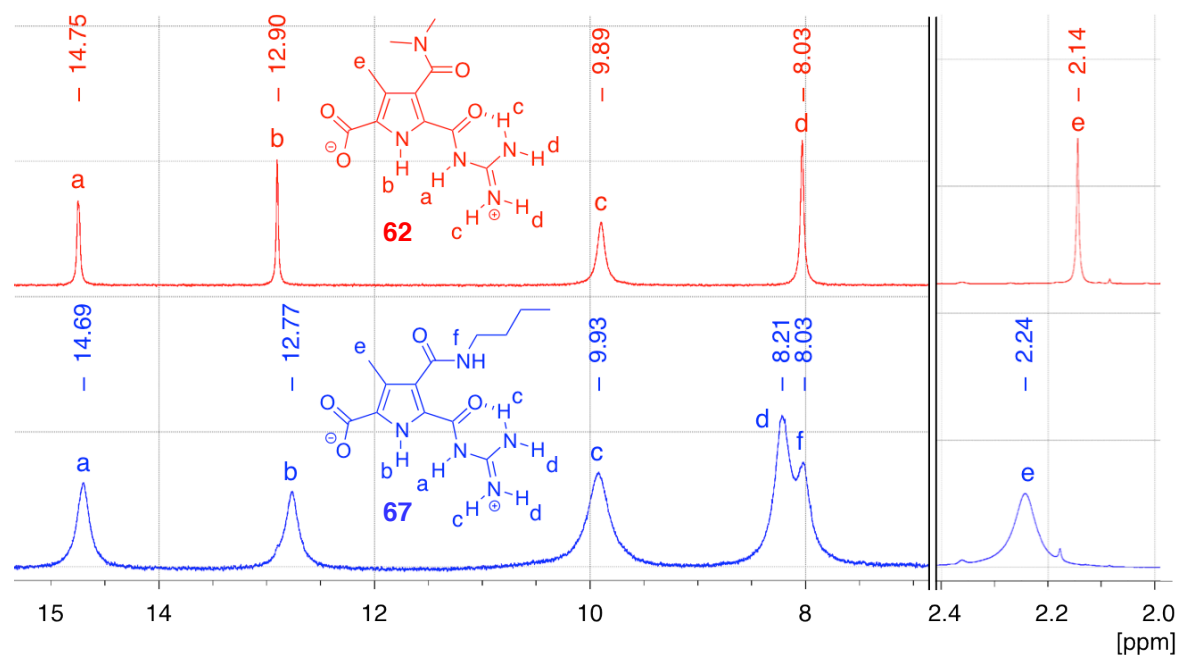


Abb. 4.4.10 Anhand des direkten Vergleiches der ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **62** und **67** wird ersichtlich, dass lediglich eine geringe Linienverbreiterung der Signale bei dem monovalenten Zwitterionen **67** vorliegt (je 10 mM; DMSO-D₆).

Auffällig ist jedoch, dass auch das Signal der peripheren CH₃-Gruppe (e) eine Verschiebung von $\Delta\delta = 0.1$ aufweist, wobei eine solche CH₃-Funktion aufgrund ihrer deutlich stärkeren C-H-Bindung nicht anfällig bezüglich unterschiedlicher Wasserkonzentrationen ist. Dies kann auf eine leicht veränderte elektronische Umgebung der betrachteten CH₃-Gruppe von Verbindung **67** im Vergleich zum Zwitterion **62** hindeuten.

Im Gegensatz zur Verschiebung der Signale kann jedoch ein deutlicher Unterschied in der Form der ¹H-Signale detektiert werden. Während diese bei der Vergleichsverbindung **62** sehr scharf und abgegrenzt sind, kommt es bei dem monovalenten Zwitterion **67** bei allen Signalen zu einer deutlichen Peakverbreiterung. Dies kann einen Hinweis auf die Anwesenheit von größeren Aggregaten darstellen, da eine Vergrößerung der Struktur aufgrund der daraus resultierenden veränderten Relaxationszeit eine solche Linienverbreiterung verursachen kann.

Aufgrund des supramolekularen Charakters der Aggregation muss eine Verringerung der Konzentration in einer Deaggregation der jeweiligen Struktur resultieren (vergleiche Kapitel 3.3.3). Wird hierbei eine Veränderung der spektroskopischen Daten beobachtet, kann der Mechanismus der Aggregation bestimmt werden (vergleiche Kapitel 3.1). Um dieses Prinzip auf das Zwitterion **67** anzuwenden, wurde eine ¹H-NMR-Verdünnungsreihe in dem Konzentrationsbereich von 40 mM bis 0.25 mM durchgeführt (Abbildung 4.4.11).

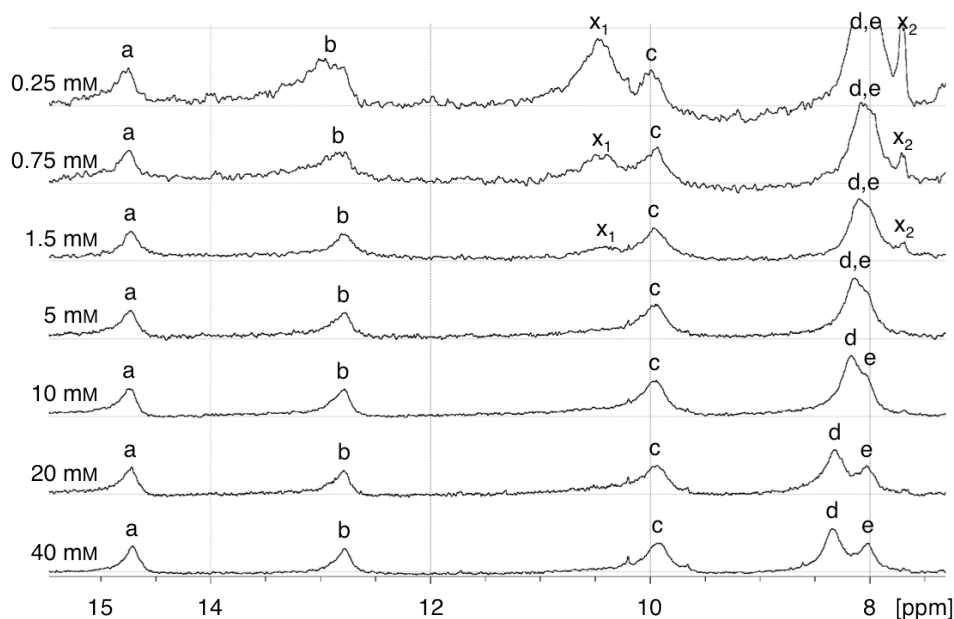


Abb. 4.4.11 Anhand der ^1H -NMR-Verdünnungsreihe des Zwitterions **67** in $\text{DMSO-}D_6$ zeigt sich, dass in dem Konzentrationsbereich von 40 mM bis 0.25 mM keine Deaggregation stattfindet. Die Signale bei $\delta = 10.2$ (x_1) und $\delta = 7.7$ (x_2), die bei den Konzentrationen von 1.5 mM bis 0.25 mM detektierbar sind, wurden durch Verunreinigungen des verwendeten $\text{DMSO-}D_6$ hervorgerufen.

Diese NMR-Verdünnungsreihe zeigt deutlich, dass bei den NH Signalen der an der Dimerisierung beteiligten Wasserstoffatome (a–c) in dem Konzentrationsbereich von 40 mM bis 0.25 mM weder eine Verschiebung noch eine Verbreiterung der Signale auftritt. Lediglich bei dem nicht an der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-NH (d) kann während der Verdünnung eine leichte Hochfeldverschiebung von ca. $\Delta\delta = 0.39$ nachgewiesen werden. Allerdings kann ein derartiger Prozess, aufgrund der Natur der betrachteten NH_2 -Funktionen, bereits durch die deutliche Veränderung des Wasseranteils in den einzelnen Proben verursacht werden.

Wird bei ^1H -NMR-Messungen eine Linienverbreiterung durch die Größe der betrachteten Strukturen verursacht, sollte folglich bei einer Verdünnung aufgrund der Deaggregation eine Verkleinerung der Linienbreite nachweisbar sein. Unterscheiden sich hierbei die jeweiligen Aggregationsstufen auch bezüglich ihrer elektronischen Struktur, kann parallel dazu auch eine Verschiebung der ^1H -Signale detektiert werden.^[6,127] Da bei der Verbindung **67** in dem Konzentrationsbereich von 40 mM bis 0.25 mM weder der eine noch der andere Effekt detektiert werden kann, folgt daraus, dass in diesem untersuchten Konzentrationsintervall von 40 mM bis 0.25 mM keine Deaggregation stattfindet.

Da mit 0.25 mM bereits die untere Grenze der NMR-Messgenauigkeit erreicht ist, wurde die Verdünnungsreihe der Verbindung **67** mittels UV-Messungen fortgesetzt. Zu diesem Zweck wurde eine Stammlösung ($c = 0.3$ mM) jeweils in 4/5-Schritten verdünnt und bei den jeweiligen Konzentrationen das entsprechende UV-Spektrum gemessen. Auf

diese Weise wurde der Konzentrationsbereich von 0.3 mM bis 9 nM untersucht und mit den UV-Spektren der Vergleichsverbindung **62** verglichen. Die direkte Gegenüberstellung der jeweiligen molaren Extinktionskoeffizienten ε bei den entsprechenden Konzentrationen c beider Verbindungen ist in Abbildung 4.4.12 wiedergegeben.

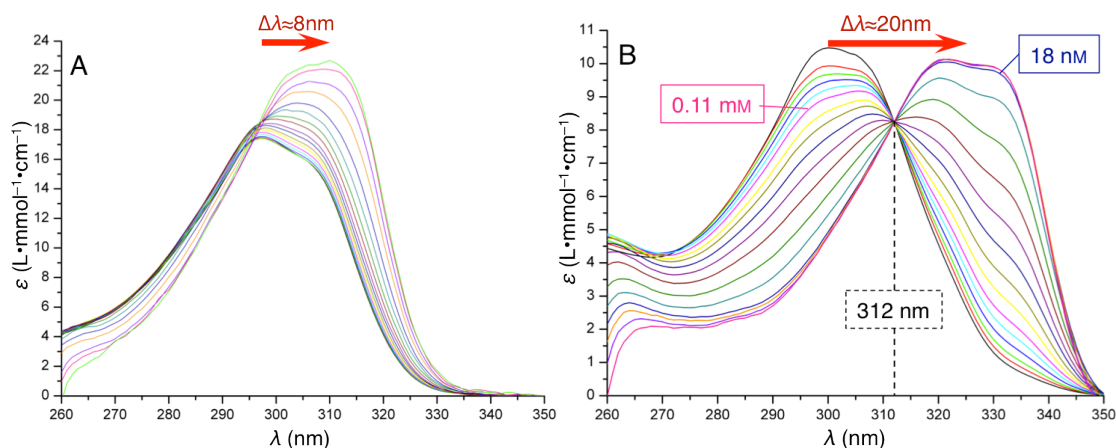


Abb. 4.4.12 Anhand des Vergleiches der molaren Extinktionskoeffizienten ε , die gegen die jeweiligen Wellenlängen λ aufgetragen sind, wird das unterschiedliche Verhalten des Vergleichszwitterions **62** (A; 0.16 mM–4 nM) und des monovalenten Zwitterions **67** (B; 0.3 mM–9 nM) bezüglich einer Verdünnung ersichtlich.

Bei dem direkten Vergleich der jeweiligen UV-Spektren der Verbindungen **62** und **67** wird schnell deren unterschiedliches Verhalten bei einer Verdünnung ersichtlich. So kann bei der Vergleichsverbindung **62**, wie bereits in Kapitel 4.3.3 beschreiben, lediglich eine geringe bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 8 nm von ca. 297 auf ca. 305 nm detektiert werden (Abbildung 4.4.12 A). Bei dem monovalenten Zwitterion **67** kann bis zu einer Konzentration von ca. 0.11 mM lediglich eine geringe Abnahme der Intensität der molaren Extinktionskoeffizienten registriert werden (Abbildung 4.4.12 B). Die Absorptionsmaxima liegen bei diesen Konzentrationen mit ca. 300 nm bei ähnlichen Wellenlängen wie bei dem Vergleichszwitterion **62** (297 nm). Dies könnte auf eine ähnliche elektronische Struktur beider Verbindungen in der jeweiligen Aggregationsform hindeuten. Wird die Konzentration jedoch weitergehend verringert tritt eine deutliche Rotverschiebung der Absorptionsmaxima auf. Unterhalb einer Konzentration von ca. 18 nM kann schließlich keine Änderung der molaren Extinktionskoeffizienten mehr beobachtet werden. Somit kann insgesamt eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima von ca. 300 nm auf ca. 320 nm registriert werden. Dies entspricht einer Rotverschiebung von 20 nm. Ein weiteres Merkmal dieser Verschiebung ist die Existenz eines isosbestischen Punktes bei ca. 312 nm, der auf die Anwesenheit von genau zwei elektronisch unterschiedlichen Strukturen hindeutet.

Eine mögliche Erklärung für dieses spektroskopische Verhalten von Verbindung **67** könnte auf die unterschiedlichen Orientierungen der peripheren Amidbindung zurückgeführt werden. Eine potentielle Aggregation könnte, analog zu literaturbekannten Systemen, durch eine π - π -Stapelung individueller Zwitteriondimere erfolgen. Eine derartige Aggregation wird hierbei durch zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindung der peripheren Amidbindungen untereinander unterstützt. Um dies zu ermöglichen, müssen diese Amidbindungen senkrecht zur Pyrrolebene orientiert vorliegen. Dieser Zustand entspricht den Konzentrationen oberhalb 0.11 mM. Wird die Konzentration erniedrigt, findet ein Deaggregationsprozess statt, der ab einer Konzentration unterhalb von 18 nM abgeschlossen ist. Unterhalb dieser Konzentration liegt ausschließlich die dimere Form der Zwitterionen in Lösung vor. Anhand der Kraftfeldberechnungen der Dimere wurde gefolgert, dass hierbei eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung bevorzugt wird, die eine zusätzliche **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Amidfunktion und dem Carbonylsauerstoffatom ermöglicht (vergleiche Kapitel 4.3.1, Abbildung 4.3.2). Durch die parallele Ausrichtung können die jeweiligen π -Orbitale des Amids und des Pyrrols überlappen, was eine deutliche Ausdehnung des aromatischen Systems bedeutet. Folglich wird eine geringere Energie zur Anregung der π -Elektronen benötigt, wodurch die bathochrome Verschiebung erklärt werden kann.

Zur Überprüfung dieser Theorie wurden zeitabhängige DFT-Berechnungen durchgeführt. Als Grundlage hierzu dienten zwei Vergleichsmoleküle, die sich lediglich in der geometrischen Anordnung der peripheren Amidbindung unterscheiden (Abbildung 4.4.13 A, B). Indem für beide Konformere das jeweilige UV-Spektrum berechnet wurde, kann somit der Einfluss einer senkrechten in eine planare Orientierung der peripheren Amidbindung im Bezug zu der Pyrrolebene auf die jeweiligen Spektren ermittelt werden (Abbildung 4.4.13 A→B). Die berechneten UV-Spektren beider Verbindungen in Abbildung 4.4.13 C zeigen, dass sich die Position der jeweiligen Absorptionsmaxima um ca. 17 nm unterscheidet. Während im Falle der senkrechten Orientierung (Konformer A bzw. rotes Spektrum) das Maximum bei 294 nm berechnet wurde, liegt es im Falle der parallelen Orientierung (Konformer B, schwarzes Spektrum) bei 311 nm. Somit ist die berechnete bathochrome Verschiebung in sehr guter Übereinstimmung mit den experimentellen Daten (20 nm).

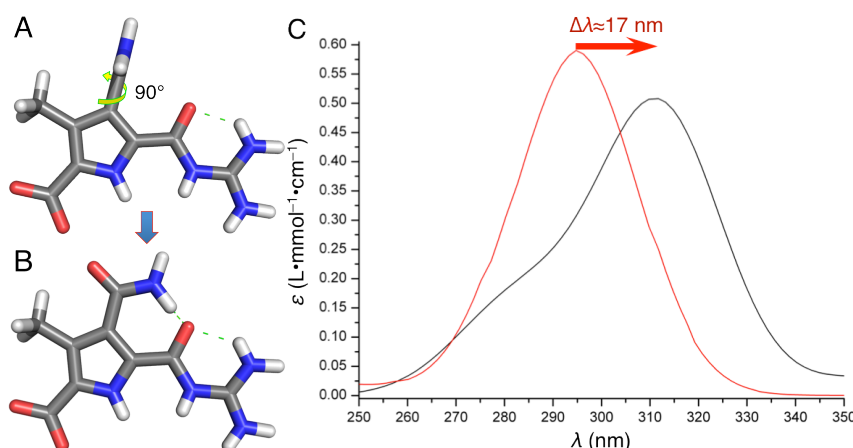


Abb. 4.4.13 Anhand der beiden unterschiedlichen Konformere (A, B) können mittels zeitabhängiger DFT Berechnungen die jeweiligen UV-Spektren (C) berechnet werden. Hierbei entspricht das schwarze Spektrum einer parallelen (A) und das rote einer senkrechten Orientierung (B) der Amidbindung im Bezug zur Pyrrolebene.

Somit kann die Verschiebung der Absorptionsmaxima des UV-Verdünnungsexperimentes dem Prozess der Umorientierung der peripheren Amidbindung zugeordnet werden. Als Ergebnis kann, wie in Abbildung 4.4.14 schematisch dargestellt, der Prozess der UV-Verdünnung folgendermaßen erklärt werden.

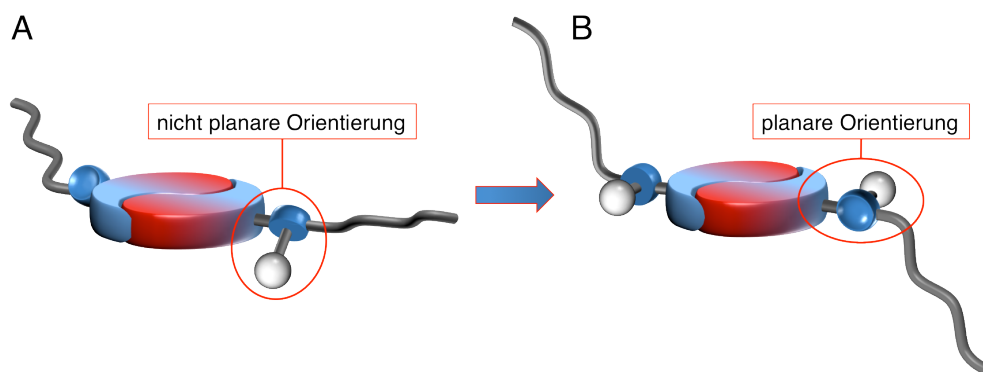


Abb. 4.4.14 Die jeweilige Orientierung der peripheren Amidbindung im Bezug zur Pyrrolebene kann für die Effekte verantwortlich gemacht werden, die bei dem UV-Verdünnungsexperiment der Verbindung **67** beobachtet wurden.

Bei hohen Konzentrationen ($> 0.11 \text{ mM}$) sind die Zwitteriondimere zu größeren Strukturen aggregiert, die durch **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen mit benachbarten Zwitteriondimeren ermöglicht werden. Dies ist nur möglich, wenn die Amidbindungen senkrecht zur Pyrrolebene orientiert vorliegen (Abbildung 4.4.14 A). In diesem Fall gleichen sich die elektronischen Strukturen des monovalenten Zwitterions **67** und der Vergleichsverbindung **62**, da die zusätzliche Amidfunktion von **67** nicht an dem π -System des Pyrrolringes beteiligt ist. Hierdurch kann die große Ähnlichkeit der Absorptionsspektren bei Konzentrationen $> 0.11 \text{ mM}$ erklärt werden. Bei einer Verringerung der Konzentration wird daraufhin ein

Deaggregationsprozess ausgelöst, der bei etwas 18 nM abgeschlossen ist. Dies ist daran erkennbar, dass bei den molaren Extinktionskoeffizienten unterhalb dieser Konzentration keine Veränderung mehr festgestellt werden kann. Als Folge der Deaggregation werden die peripheren Amidbindungen nicht mehr für eine **intermolekulare** Wechselwirkung benötigt und können eine parallele Orientierung bezüglich der Pyrrolebene einnehmen (Abbildung 4.4.14 B). Hierdurch wird einerseits das konjugierte System des Zwitterions durch die Amidbindung erweitert. Andererseits wird eine weitere **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem peripheren Amid und dem Carbonylsauerstoffatom ausgebildet. Dies bewirkt, wie anhand der zeitabhängigen DFT-Berechnungen bestätigt, eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 20 nm.

Wie im Kapitel 3.1 erläutert, kann eine konzentrationsbedingte Deaggregation dazu genutzt werden, den Mechanismus der Aggregation zu bestimmen. Hierzu muss lediglich der Grad der Aggregation α (Verschiebung bzw. Ab-/Zunahme von Intensitäten) gegen die jeweilige Konzentration c aufgetragen werden. Beschreiben die Datenpunkte daraufhin eine sigmoide Kurve, die sich durch die Formel *F.1* beschreiben lässt, so liegt eine isodesmische Aggregation vor (vergleiche Kapitel 3.1). Bei dieser kommt es zu einem kontinuierlichen Oligomerwachstum, ohne die Bildung eines Nukleus bei einer kritischen Konzentration c_k . Lassen sich die Datenpunkte dagegen nicht durch eine sigmoide Kurve, sondern durch die Formel *F.3* beschreiben, spricht dies für einen kooperativen Mechanismus. Dieser zeichnet sich durch ein nichtkontinuierliches Oligomerwachstum aus, bei dem eine kritische Konzentration c_k existiert. Bei dieser wird ein bimolekularer Nukleus gebildet, der im weiteren Verlauf der Aggregation der Ausgangspunkt des Oligomerwachstums ist.

Um zu analysieren, welches Modell der Aggregation bei der Verbindung **67** vorliegt, wurde im Folgenden eine Auftragung des Grades der Aggregation α gegen die korrespondierende Konzentration c vorgenommen. Da sich unterhalb einer Konzentration von 18 nM keine Veränderungen der molaren Extinktionskoeffizienten beobachten ließ, wurde dieser Punkt der vollständigen Deaggregation ($\alpha=0$) zugeordnet. Der gegenteilige Zustand einer vollständigen Aggregation ($\alpha=1$) lag in dem untersuchten Konzentrationsbereich von 9 nM bis 0.3 mM allerdings nicht vor. Dies lässt sich daran erkennen, dass bei dem Bereich der hohen Konzentrationen kein konstantes Verhalten der molaren Extinktionskoeffizienten vorliegt. Die vollständige Aggregation kann jedoch aus den molaren Extinktionskoeffizienten ermittelt werden, die bei wesentlich höheren Konzentrationen als c_k ermittelt wurden. Dies ist möglich, da bei $c > c_k$ nicht zwischen dem isodesmischen und dem kooperativen Modell unterschieden werden kann. Somit ist der

Zustand der vollständigen Aggregation ($\alpha=1$) durch eine Anpassung der spektralen Daten oberhalb c_k an F.1 ermittelbar. Zu diesem Zweck wurde die Formel F.1 weitergehend zu Formel F.7 abgeleitet, die eine iterative Anpassung der molaren Extinktionskoeffizienten ε an F.1 von Kapitel 3.1 ermöglicht.^[134]

$$\varepsilon(c) = \frac{2Kc + 1 - \sqrt{4Kc + 1}}{2K^2c^2} (\varepsilon_f - \varepsilon_a) + \varepsilon_a \quad [F.7]$$

Hierbei entspricht ε_f dem Extinktionskoeffizienten der nichtaggregierten (freien) und ε_a der vollständig aggregierten Spezies. Anhand der iterativen Anpassung der molaren Extinktionskoeffizienten bei 330 nm für den Konzentrationsbereich von 0.3 mM bis 22 nM konnte somit der Wert für ε_a ermittelt werden (Abbildung 4.4.15 A).

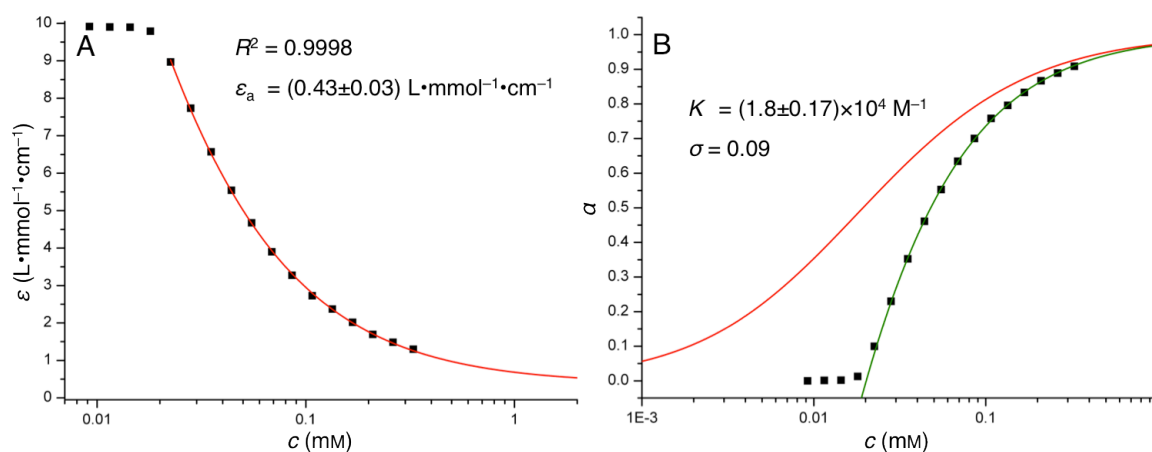


Abb. 4.4.15 (A) Anhand der Anpassung der molaren Extinktionswerte ε oberhalb von 18 nm an die Formel F.7 kann der Wert des Extinktionskoeffizienten der vollständigen Aggregation ε_a ermittelt werden. (B) Anhand der Auftragung des Grades der Aggregation α gegen die jeweilige Konzentration kann des Weiteren das Modell der Aggregation von Verbindung **67** einem kooperativen Verlauf zugeordnet werden. Der rote Kurvenverlauf entspricht hierbei einer erwarteten Konzentrationsabhängigkeit für einen isodesmischen, die grüne einem kooperativen Verlauf. Durch die kooperative Anpassung kann außerdem neben der Aggregationskonstanten K auch der Grad der Kooperativität σ ermittelt werden.

Somit konnten die jeweiligen Werte für ε_f und ε_a den jeweiligen äußeren Grenzen der Aggregation ($\alpha = 0$ bzw. 1) zugeordnet werden. Folglich bestand nun die Möglichkeit, den Grad der Aggregation α gegen die korrespondierenden Konzentrationen c aufzutragen (Abbildung 4.4.15 B). Zur Ermittlung des Modells der Aggregation wurden die derart abgebildeten Datenpunkte sowohl durch Formel F.1 für eine isodesmische Aggregation (rot) als auch durch F.3 für den kooperativen Verlauf (grün) beschrieben. Hierbei zeigt sich, dass die einzelnen Datenpunkte des Grades der Aggregation nur sehr unzureichend durch die sigmoide Kurve von F.1 beschrieben werden können. Im Gegensatz dazu stimmen die Werte mit dem kooperativen Verlauf der Kurve sehr gut überein. Durch die Anpassung der Datenpunkte kann auf diese Weise nicht nur eindeutig ein kooperativer

Mechanismus bestimmt werden, sondern sowohl die Aggregationskonstante K als auch der Grad der Kooperativität σ bestimmt werden. Dieser entspricht dem Verhältnis der Aggregationskonstante des Nukleus (K_2) und der Aggregationskonstante K des darauf folgenden isodesmischen Verlaufs der Aggregation ($\sigma = K_2/K$). Hierbei ergibt sich mit $K = 1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ein Wert, der gut mit dem Konzentrationsbereich von 0.11 mM bis 18 nM der Deaggregation übereinstimmt. Mit einem Grad der Kooperativität von $\sigma = 0.09$ ist die Aggregation der Verbindung **67** hierbei deutlich kooperativer Natur. Zum Vergleich hierzu verfügt eine isodesmische Aggregation über einen Grad der Kooperativität von $\sigma = 1$.

Ein weiteres Ergebnis des kooperativen Modells ist, dass der auftretende Nukleus von bimolekularer Natur sein muss. Dies lässt sich durch die Tatsache begründen, dass bei der Beschreibung einer kooperativen Aggregation durch die Formel F.7 ein bimolekularer Nukleus zugrunde gelegt wurde (vergleiche Kapitel 3.1).

Die Kooperativität der Aggregation kann hierbei durch die Betrachtung der energetischen Unterschiede zwischen den isolierten Dimeren und dem bimolekularen Nukleus (bezogen auf ein Dimer) begründet werden. Anhand der bathochromen Verschiebung und den zeitabhängigen DFT-Berechnungen konnte bereits gezeigt werden, dass bei der Nukleusbildung die periphere Amidbindung aus der Pyrrolebene heraus gedreht werden muss. Da dies bei allen vier Molekülen des bimolekularen Nukleus erfolgen muss, werden folglich auch vier **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen gebrochen. Innerhalb des Nukleus werden jedoch nur zwei neue **intermolekulare** Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Dimeren neu gebildet (siehe Abbildung 4.4.16). Somit liegen bei dieser Aggregationsform im Vergleich zu den isolierten Zwitteriondimeren zwei Wasserstoffbrückenbindungen weniger vor. Hieraus resultiert die deutlich geringere energetische Stabilität dieser Struktureinheit. Ein weiterer Beitrag zu dem energetischen Unterschied zwischen den isolierten Dimeren und dem Nukleus wird vermutlich durch die unterschiedlichen Größen der konjugierten Systeme verursacht. Werden für die Nukleusbildung die peripheren Amidbindungen aus der Pyrrolebene herausgedreht, können deren π -Orbitale einen wesentlich geringeren Beitrag zu der Aromatizität des Zwitterions beitragen. Bei einer Verdrehung um 90° liegt schließlich keine Überlappung mehr vor. Somit wird durch die Nukleusbildung an vier Molekülen die Größe des jeweiligen konjugierten Systems und somit auch die Stabilität der gesamten Moleküle reduziert. Diese beiden Effekte, der Verlust zweier Wasserstoffbrückenbindungen und die im Verhältnis kleineren konjugierten Systeme bewirken, dass die Nukleusbildung einen enthalpisch ungünstigen Prozess darstellt.

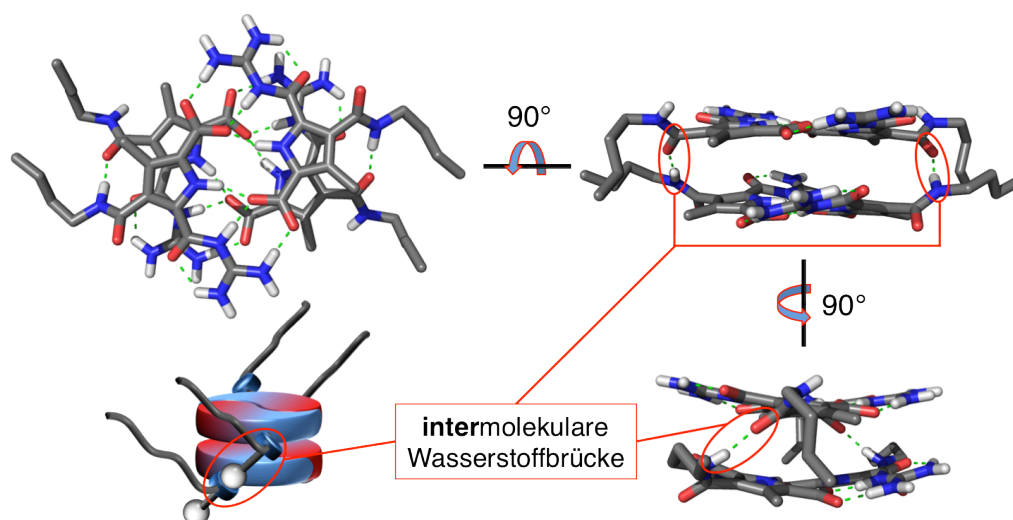


Abb. 4.4.16 Anhand des berechneten bimolekularen Nukleus von Verbindung **67** wird ersichtlich, dass die beiden Zwitterionendimere durch die Bildung von zwei **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen ermöglicht wird (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 25000 Iterationsschritte).

Bei einer fortschreitenden Aggregation bleibt dagegen die Anzahl der Wasserstoffbrücken konstant, da für jede **intramolekulare** Brücke, die gebrochen wird, eine neue **intermolekulare** hinzukommt. Somit wird ersichtlich, dass die Aggregationskonstante K_2 der Nukleusbildung wesentlich kleiner sein muss, als die Konstante K der darauf folgenden Oligomerisierung. Daraus lässt sich erklären, warum der Grad der Kooperativität mit $\sigma = 0.09$ wesentlich kleiner als 1 ist, da diese das Verhältnis beider Aggregationskonstanten darstellt ($\sigma = K_2/K$).

Nachdem durch die NMR- und UV-Experimente das Aggregationsverhalten des monovalenten Zwitterions **67** in Lösung weitestgehend aufgeklärt wurde, werden diese Ergebnisse im Folgenden mit den restlichen Zwitterionen **68–72** verglichen. Hierdurch lässt sich der Einfluss der variablen Seitenketten ermittelt.

Bei dem direkten Vergleich der ^1H -NMR-Spektren zwischen der Vergleichsverbindung **62** und dem monovalenten Zwitterion **67** wurden lediglich Unterschiede bezüglich der Linienbreite nachgewiesen. Anhand des direkten Vergleiches der ^1H -NMR-Experimente einer jeweils 10 mM-Lösung der Verbindungen **67–72** können folglich die unterschiedlichen Aggregationseigenschaften ermittelt werden. Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der monovalenten Zwitterionen **67–72** in dem Bereich von $\delta = 7\text{--}15.2$ ist in Abbildung 4.4.17 wiedergegeben.

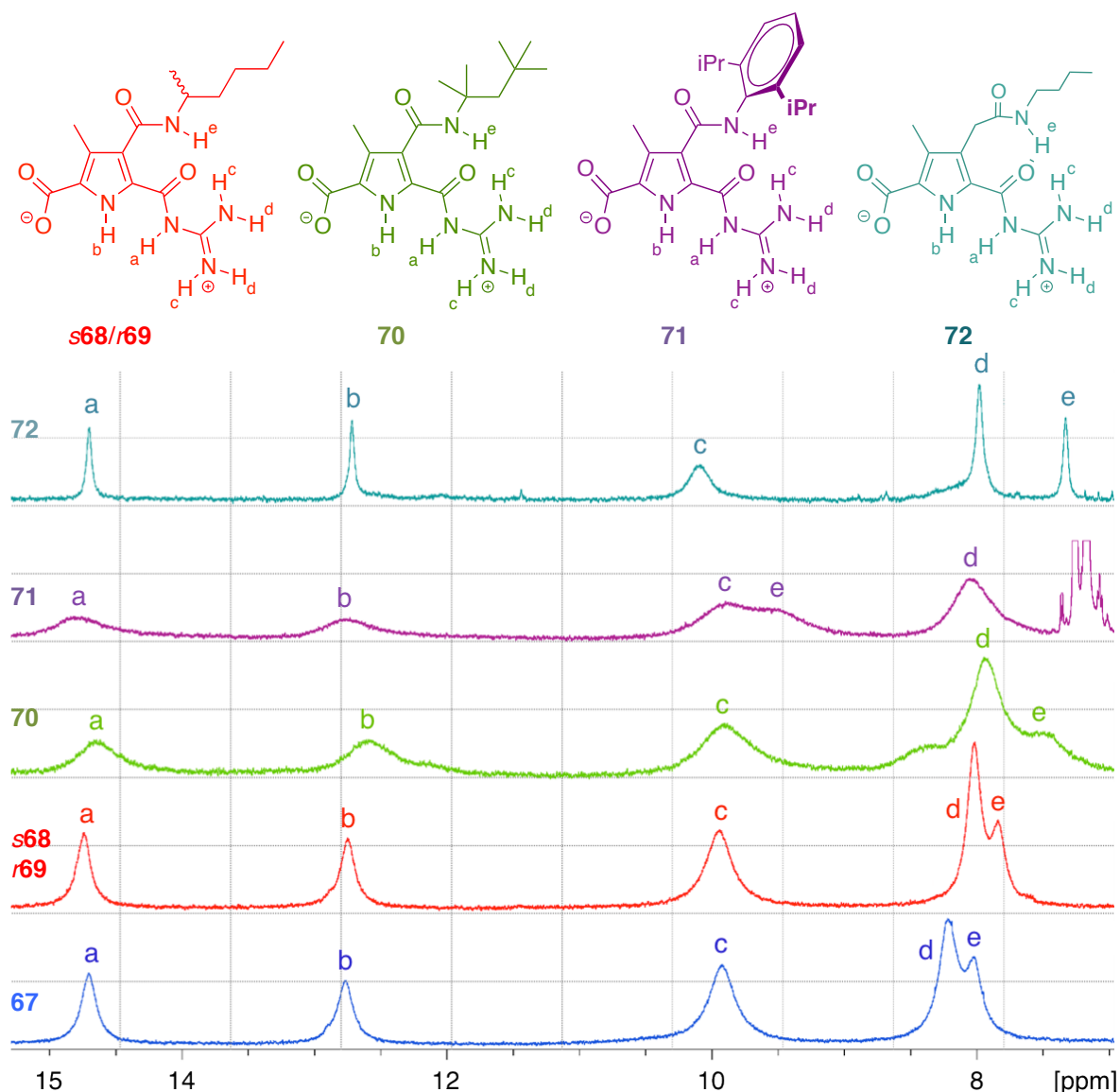


Abb. 4.4.17 Anhand des Vergleiches der einzelnen ^1H -NMR-Spektren der monovalenten Zwitterionen **67–72** wird deren unterschiedliches spektroskopisches Verhalten in Lösung ersichtlich (10 mM; $\text{DMSO-}D_6$).

Anhand des Vergleichs der ^1H -NMR-Spektren der monovalenten Zwitterionen **67–72** wird deutlich, dass nahezu keine Verschiebungen der einzelnen Signale relativ zu denen von **67** detektiert werden können. Lediglich bei den Protonen des nicht an der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-NHs (d) von Verbindung **67** (dunkelblau) kann ein leichter Tieffeldshift im Vergleich zu den anderen Verbindungen beobachtet werden. Wie bereits erwähnt, kann diese Verschiebung bei der Verbindung **67** bereits durch ein zu den anderen Verbindungen abweichendes Wasserverhältnis in den gemessenen Proben verursacht werden. Ein weiterer Unterschied bezüglich der Signalverschiebungen kann bei den Protonen der peripheren Amidbindung (e) festgestellt werden. Diese variieren von $\delta_{(e)} = 7.33$ für das methylenverbrückte Zwitterion **72** bis hin zu $\delta_{(e)} = 9.58$ im Falle des

Anilinamid-Zwitterions **71**. Diese Unterschiede können jedoch durch die unterschiedlichen strukturellen Eigenschaften der betrachteten Amidfunktionen verursacht werden. Diese reichen von einem reinen aliphatischen Amid bei dem Zwitterion **72** bis hin zu einem vollständig konjugierten bei Verbindung **71**.

Deutliche Unterschiede zwischen den fünf Verbindungen können allerdings abermals in der jeweiligen Linienbreite der korrespondierenden Signale detektiert werden. Während zwischen den Verbindungen **67** und **s68/69** diesbezüglich kaum ein Unterschied zu erkennen ist, tritt bei dem Zwitterion **70** bereits eine deutliche Verbreiterung auf. Mitunter die größte Linienbreite kann jedoch bei dem Anilinamid-Zwitterion **71** nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung der Korrelation der Linienbreite mit der Relaxationszeit kann somit eine starke Beteiligung der Zwitterionen **70** und **71** an einer Aggregation vermutet werden. Dagegen sind die Signale im Falle der methylenverbrückten Verbindung **72** wieder klar definiert und schmal, was auf die Anwesenheit von relativ kleinen Verbindungen hindeutet.

Die sehr große Ähnlichkeit der ^1H -NMR-Spektren zwischen den Verbindungen **67** (Abbildung 4.4.17 blau) und dessen chiralen Analoga **s68/69** (rot) deutet darauf hin, dass eine sehr ähnliche Aggregation vorliegt. Dies verwundert nicht, da sich die Verbindungen lediglich in einer zusätzlichen Methylengruppe und somit in der Anwesenheit eines Stereozentrums unterscheiden.

Die Motivation der Entwicklung von Verbindung **70** (grün) bestand in der Ermittlung des Einflusses der räumlichen Ausdehnung der peripheren Seitenkette auf eine bestehende Aggregation. Hierbei stellte sich die Frage, ob eine sterisch deutlich anspruchsvollere Seitenkette die Aggregation im Vergleich zum Zwitterion **67** destabilisiert. Andererseits könnte aufgrund von stärkeren van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den peripheren Seitenketten eine solche Aggregation begünstigt werden. Da eine deutliche Linienverbreiterung bei Verbindung **70** im Vergleich zu **67** feststellbar ist, liegt die Vermutung nahe, dass dieses Zwitterion **70** bei einer 10 mM Lösung größere Strukturen ausbildet. Somit kann bereits anhand der ^1H -NMR-Spektren vermutet werden, dass die Vergrößerung des sterischen Anspruches im Falle des Zwitterions **70** eine Begünstigung der Aggregation verursacht.

Ein durchaus überraschendes Ergebnis kann beim Zwitterion **71** erhalten werden (Abbildung 4.4.17 violett). Bei dieser Verbindung wurde davon ausgegangen, dass aufgrund des sterischen Anspruches der aromatischen Seitenkette keine Aggregation abgesehen von der Dimerisierung möglich ist (vergleiche Kapitel 4.4.1). Somit sollte in Lösung lediglich die dimere Form vorliegen, die aufgrund einer ähnlichen räumlichen Dimension eine analoge Linienbreite wie bei der Vergleichsverbindung **62** aufweisen sollte.

Allerdings wird bei dem Vergleich der ^1H -NMR-Spektren in Abbildung 4.4.17 deutlich, dass sogar wesentlich breitere Signale als im Falle des Zwitterions **67** vorliegen. Die konsequente Schlussfolgerung hieraus ist, dass das Anilin-Zwitterion **71** wesentlich größere Aggregate als einfache Dimere bildet. In einem solchen Fall wäre der sterische Anspruch des Diisopropyl-Phenyl-Restes nicht ausreichend, um eine weitere Aggregation neben der Dimerisierung zu verhindern. Vielmehr kann sogar geschlussfolgert werden, dass die Aggregation im Vergleich zu Verbindung **67** wesentlich gefördert wird. Somit ist das Zwitterion **71** als Pendant zur Vergleichsverbindung **62**, wie ursprünglich bei seiner konzeptionellen Entwicklung geplant, ungeeignet (vergleiche Kapitel 4.4.1).

Im Kontrast zu den eben vorgestellten Überlegungen kann bei den ^1H -NMR-Signalen des nichtkonjugierten monovalenten Zwitterions **72** (türkis) eine deutlich geringere Peakverbreiterung als bei den restlichen monovalenten Zwitterionen beobachtet werden. Dies deutet auf eine im Vergleich kleinere Aggregation des Zwitterions **72** hin. Dieses Ergebnis steht jedoch im deutlichen Kontrast zu der Tatsache, dass bereits nach einer Stunde ein unlöslicher Feststoff detektiert werden kann. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in einer zu den restlichen Zwitterionen **67–71** abweichenden Aggregation von Verbindung **72** bestehen. Die daraus resultierenden Strukturen könnten in DMSO eine deutlich geringere Löslichkeit aufweisen, wodurch die ^1H -NMR-Signale durch die in Lösung verbliebenden Dimere verursacht werden. Diese Theorie würde die geringe Signalbreite im Vergleich zur Verbindung **67** erklären.

Anhand des Vergleiches der einzelnen ^1H -NMR-Spektren konnte zusammenfassend der Einfluss der jeweiligen Seitenketten auf die Größe der resultierenden Strukturen ermittelt werden. In wieweit diese Unterschiede durch stabilisierende bzw. destabilisierende Effekte der Seitenketten ausgelöst werden, kann jedoch nicht anhand der NMR-Experimente quantitativ bestimmt werden, da selbst bei einer Verdünnung der Lösungen auf 0.25 mM keine Veränderung der Spektren registriert werden konnten. Aus diesem Grund wurden analog zur Verbindung **67** UV-Verdünnungsexperimente durchgeführt. Hierfür wurde, wie bereits für das Zwitterion **67** beschrieben, eine Stammlösung des jeweiligen Zwitterions in 4/5 Schritten verdünnt. Eine vergleichende Darstellung der UV-spektroskopischen Daten und der daraus erhaltenen Ableitungen bezüglich des Grades der Aggregation α bei den jeweiligen Konzentrationen c ist in Abbildung 4.4.18 zusammengefasst.

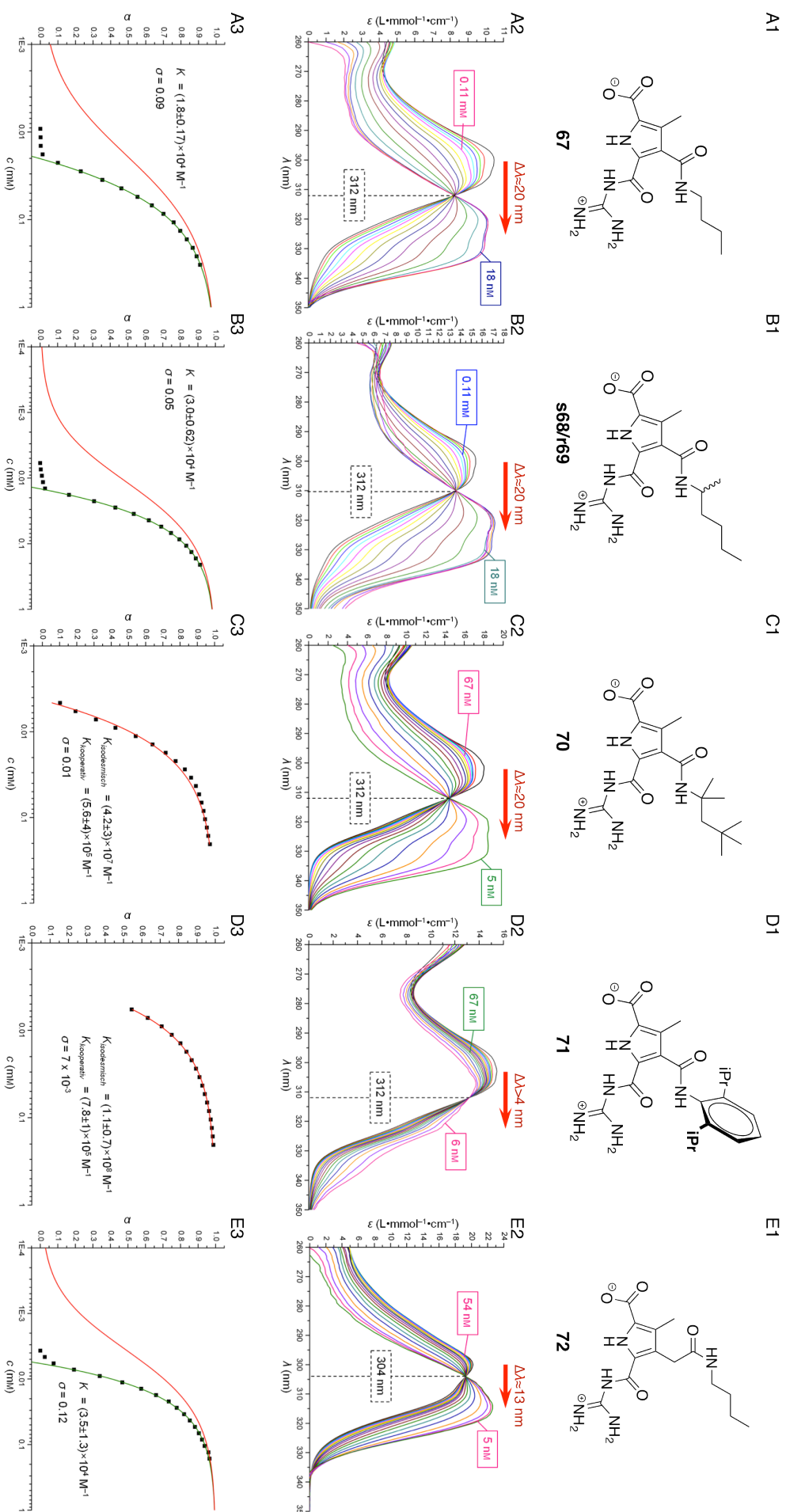


Abb. 4.4.18 Anhand des Vergleiches der einzelnen UV-Verdünnungsreihen der monovalenten Zwitterionen **67–72** ($A2 = 0.3 \text{ mm}$ – 9 mm ; $B2 = 0.2 \text{ mm}$ – 6 mm ; $C2 = 0.2 \text{ mm}$ – 5 mm ; $D2 = 0.2 \text{ mm}$ – 6 mm ; $E2 = 0.16 \text{ mm}$ – 4 mm) kann deren unterschiedliches Verhalten bezüglich einer Verdünnung detektiert werden. Anhand der Auftragung des Grades der Aggregation a gegen die jeweilige Konzentration ($A3$ – $E3$) kann des Weiteren sowohl die Aggregationskonstante K als auch der Grad der Kooperativität σ bestimmt werden. Der rote Kurvenverlauf entspricht hierbei jeweils einer erwarteten Konzentrationsabhängigkeit für einen isodermischen, die grüne einem kooperativen Verlauf.

Die molaren Extinktionskoeffizienten der chiralen Verbindungen **s68** und **r69** (Abbildung 4.4.18 B2) verhalten sich bei einer Verdünnung nahezu identisch zu dem zuvor beschriebenen Zwitterion **67** (Abbildung 4.4.18 B1). So kann ebenfalls oberhalb einer Konzentration von 0.11 mM lediglich eine geringe Abnahme der Intensitäten bei einer Verdünnung beobachtet werden. Unterhalb dieser Konzentration erfolgt parallel eine Verschiebung der Absorptionsmaxima von 300 nm bei 0.2 mM bis hin zu 320 nm einer 18 nm Lösung. Unterhalb von 18 nm kann schließlich keine Veränderung der Extinktionskoeffizienten mehr beobachtet werden. Somit erfahren die Absorptionsspektren der Verbindungen **s68** und **r69** ebenfalls bei einer Verdünnung von 0.2 mM auf 6 nM eine bathochrome Verschiebung um ca. 20 nm, wobei ein isosbestischer Punkt bei 312 nm durchlaufen wird. Lediglich bei den ermittelten Aggregationskonstanten K und bei dem Grad der Kooperativität σ können bei den Verbindungen **s68** und **r69** Unterschiede zu dem bereits beschriebenen Zwitterion **67** ermittelt werden (Abbildung 4.4.18 B3). Während bei **67** ein Wert von $K = 1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ermittelt wurde, ist dieser bei den chiralen Analoga mit $K = 3.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ geringfügig größer. Konsequenterweise ist der Grad der Kooperativität mit $\sigma = 0.05$ geringfügig kleiner als im Falle von **67** ($\sigma = 0.09$).

Die große Ähnlichkeit der spektroskopischen Daten der drei Zwitterionen **67–69** lässt sich durch deren nahezu identische Struktur erklären. Die leicht abweichenden Aggregationskonstanten könnten dagegen durch die unterschiedliche GröÙer (**s68/r69** > **67**) und somit erhöhter van-der-Waals-Wechselwirkungen der verwendeten Alkylketten verursacht werden.

Anhand der beiden chiralen Verbindung **s68/r69** soll analysiert werden, ob die Aggregation der monovalenten Zwitterionen **67–69** über eine helikale Natur verfügen. So sind in der Literatur Beispiele bekannt, bei denen eine eindimensionale H-Typ-Aggregation mit einem oder mehreren Stereozentren die Ausbildung eines Enantiomers einer helikalen Aggregation begünstigt.^[73] Dies kann anhand von CD-spektroskopischen Verfahren ermittelt werden, da nur bei einem Überschuss eines Enantiomers ein eindeutiges CD-Signal nachgewiesen werden kann. Aus diesem Grund wurden mit den chiralen Zwitterionen **s68/r69** solche CD-spektroskopischen Experimente bei Konzentrationen von 0.1–2.0 mM durchgeführt.

Allerdings konnten unter keinen der verwendeten Bedingungen eindeutige Signale nachgewiesen werden, die auf eine chirale Aggregation hindeuten. Dies steht jedoch im Kontrast zu parallel durchgeführten Kraftfeldrechnungen eines eindimensionalen linearen Oligomers des Zwitterions **s68**, die eindeutig eine Helix voraussagt (Abbildung 4.4.19 C). Hierbei wurde davon ausgegangen, dass die Aggregation von dem in Abbildung 4.4.16 dargestellten dimeren Nukleus ausgehend stattfindet. Somit entsteht eine eindimensionale

H-Typ-Aggregation, bei welcher der strukturelle Zusammenhalt durch π - π -Stapelwechselwirkungen zwischen einzelnen Zwitterionendimeren ausgebildet wird. Diese Aggregation wird zusätzlich durch **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen unterstützt. Das Fehlen der charakteristischen CD-Signale kann somit mehrere Ursachen haben. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass eine Methylengruppe alleine in der peripheren Seitenkette nicht ausreicht, um ein Enantiomer ausreichend zu begünstigen. Dies würde in einem nahezu racemischen Gemisch der Enantiomere resultieren. Andererseits kann der helikale Charakter der Aggregation auch zu gering ausgeprägt sein, um ein eindeutiges CD-Signal mit ausreichender Intensität zu verursachen. Die einfachste Schlussfolgerung bezüglich des Fehlens eines eindeutigen Nachweises eines chiralen Charakters besteht darin, dass die Zwitterionen **s68** und **r69** nicht zu einer helikalen sondern bandartig, wie in Abbildung 4.4.19 A gezeigt, aggregieren. Dies würde bedeuten, dass bei den Kraftfeldrechnungen in Abbildung 4.4.19 nicht die energetisch günstigste Struktur ermittelt wurde. Eine bandförmige Aggregation würde trotz des Stereozentrums der Monomere nicht über einen ausreichenden chiralen Charakter verfügen, um ein eindeutiges CD-Signal zu erzeugen.

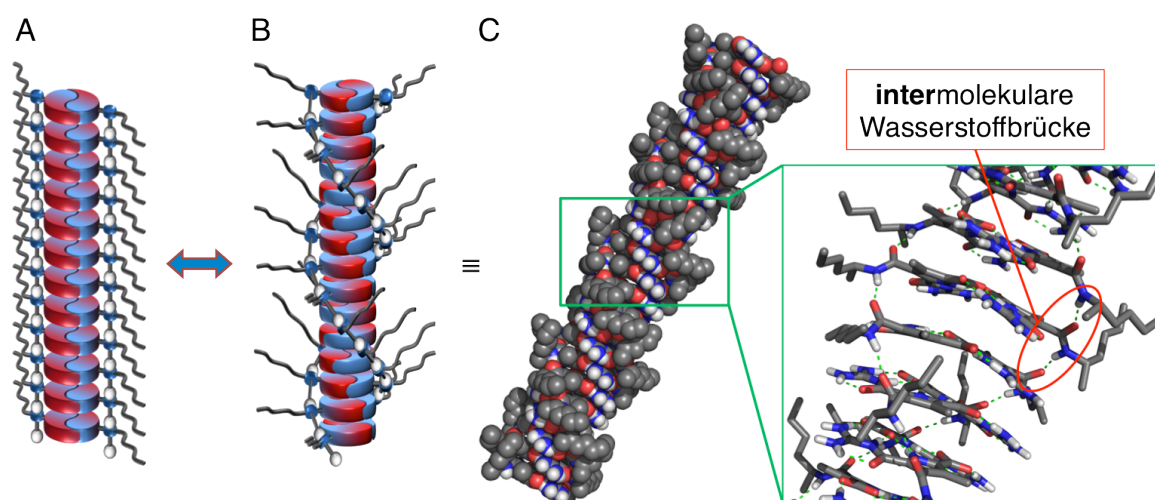


Abb. 4.4.19 Eine eindimensionale Aggregation der chiralen Verbindungen **s68** und **r69** kann einerseits in einer bandartigen (A) oder einer helikalen (B) Struktur resultieren. Die durch Kraftfeldrechnungen optimierte Struktur einer oligomeren Aggregation (C), die durch **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen ermöglicht wird, sagt jedoch im Falle der Verbindung **s68** die Bildung einer Helix voraus (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 50000 Iterationsschritte).

Da durch die CD-spektroskopischen Experimente weder ein helikaler Charakter, noch eine Bevorzugung eines Enantiomers bei der Aggregationen der chiralen Verbindungen **s68** und **r69** nachgewiesen wurde, konnten auch keine Untersuchungen bezüglich einer chiralen Verstärkung innerhalb der Coaggregation von **67/s68**, bzw. **67/r69** durchgeführt werden.

Im Anschluss an die chiralen Verbindungen **s68** und **r69** wurde die Analyse des UV-spektroskopischen Verhaltens mit dem Molekül **70** vorgesetzt. Dieses monovalente Zwitterion **70** dient der Ermittlung des sterischen Einflusses der peripheren Seitenkette auf die Aggregation von Verbindung **67**. Hierbei sollte untersucht werden, ob die stärker ausgeprägte sterische Abstoßung zwischen den einzelnen Zwitteriondimern eine Destabilisierung der resultierenden Aggregate verursacht. Alternativ kann eine räumliche Ausdehnung der Seitenkette auch in einer Stabilisierung resultieren, da bestehende **intermolekulare** van-der-Waals-Wechselwirkungen weitergehend ausgebildet werden. Anhand des Vergleiches der ^1H -NMR-Spektren zwischen den Zwitterionen **67** und **70** konnte bereits eine deutliche Linienverbreiterung bei der Verbindung **70** nachgewiesen werden (vergleiche Abbildung 4.4.17). Dies deutet bei **70** auf das Vorhandensein von größeren Strukturen hin, was für eine größere Stabilität der Aggregate spräche. Um diesen Effekt weitergehend zu quantifizieren, wurde von Verbindung **70** ebenfalls eine UV-Verdünnungsreihe von 0.2 mM bis 5 nM angefertigt (Abbildung 4.4.18 C2). Der direkte Vergleich zu dem Verdünnungsexperiment von **67** (Abbildung 4.4.18 A2) zeigt deren sehr ähnliches Verhalten bezüglich einer Verdünnung. So kann bei Verbindung **70** ebenfalls eine Verschiebung der Absorptionsmaxima von ca. 300 nm bei einer 0.2 mM Lösung auf ca. 320 nm bei 5 nM beobachtet werden. Dies entspricht in Analogie zu dem Molekül **67** einer bathochromen Verschiebung von ca. 20 nm. Allerdings treten die beobachteten Effekte bei deutlich niedrigeren Konzentrationen als bei der Verbindung **67** auf. So kann bei **67** bereits ab 0.11 mM die Rotverschiebung der Absorptionsmaxima registriert werden, bis schließlich unterhalb von 18 nM keine Veränderungen der molaren Extinktionskoeffizienten detektierbar sind. Bei der Verbindung **70** kann dagegen bei einer Verdünnung erst unterhalb einer Konzentration von 67 nM eine signifikante Rotverschiebung nachgewiesen werden. Weitergehend ist die Veränderung der molaren Extinktionskoeffizienten auch bei einer Konzentration von 5 nM noch nicht abgeschlossen. Diese Tatsache, in Kombination mit dem isosbestischen Punkt bei 312 nm, deutet auf ein identisches Verhalten der peripheren Amidbindung bei den Verbindungen **67** und **70** hin. Allerdings erfolgt der Deaggregationsprozess erst bei niedrigeren Konzentrationen. So sind bei Konzentrationen oberhalb 67 nM die peripheren Amidbindungen senkrecht zur Pyrrolebene orientiert, was auf eine Beteiligung dieser an einer **intermolekularen** Aggregation hindeutet. Unterhalb von 67 nM findet die Deaggregation statt, bei der die Amidbindung eine parallele Orientierung zur Pyrrolebene einnimmt. Hierdurch wird eine **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen der peripheren Amidbindung und dem Carbonylsauerstoffatom ermöglicht. Dies erklärt ebenfalls die bathochrome Verschiebung der Absorptionsspektren und das Vorhandensein des isosbestischen

Punktes. Allerdings ist abweichend zur Verbindung **67** dieser Deaggregationsprozess bis zu einer Konzentrationen von 5 nM noch nicht vollständig abgeschlossen. Das der Prozess der Deaggregation bei dem Zwitterion **70** bei niedrigeren Konzentrationen als bei Verbindung **67** erfolgt, spricht ebenfalls in Analogie zu den beschriebenen NMR-Experimenten für einen stabilisierenden Effekt der sterisch anspruchsvolleren Seitenkette. Um dies anhand der Aggregationskonstante K zu belegen, wurde analog zu Verbindung **67** eine iterative Anpassung des Grades der Aggregation α bei unterschiedlichen Konzentrationen c durch die Formel F.3 durchgeführt (Abbildung 4.4.18 C3). Der Punkt der vollständigen Aggregation ($\alpha = 1$) konnte hierbei durch die Anpassung der molaren Extinktionskoeffizienten an die Formel F.1 erhalten werden (siehe Anhang 8.3.1). Dieses Verfahren wurde bereits bei der Verbindung **67** näher beschrieben. Da allerdings selbst bei 5 nM noch nicht einheitliche molare Extinktionskoeffizienten erzielt wurden, konnte der Punkt der vollständigen Deaggregation ($\alpha = 0$) nicht ermittelt werden. Für die Auftragung des Grades der Aggregation gegen die jeweilige Konzentration wurde dieser Punkt aus diesem Grund geschätzt. Die genaue Lage der vollständigen Deaggregation ist für die iterative Anpassung der Datenpunkte an die Formel F.3 und somit für die Ermittlung der Aggregationskonstante K und des Grades der Kooperativität σ nicht relevant, da sie aus der Steigung der Kurve ermittelt werden. Allerdings kann somit nicht zwischen einer isodesmischen oder einer kooperativen Aggregation unterschieden werden. Aus diesem Grund wurden die K -Werte für beide Fälle anhand der jeweiligen Formel F.1 und F.3 ermittelt. Im Falle des isodesmischen Modells ergibt sich somit eine Aggregationskonstante von $K_{\text{isodesmisch}} = 4.2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$. Wurde dagegen eine kooperative Aggregation als Grundlage gewählt, resultierte eine Aggregationskonstante von $K_{\text{kooperativ}} = 5.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ und ein Grad der Kooperativität von $\sigma = 0.01$. Wird folglich eine kooperative Aggregation bei Verbindung **70** vorausgesetzt, kann der stabilisierende Effekt der sterisch anspruchsvolleren Seitenkette von **70** im Vergleich zu **67** direkt anhand der jeweiligen Aggregationskonstanten bestimmt werden. So ist die Aggregationskonstante bei **70** um ca. eine Größenordnung höher als bei **67** ($K = 1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Im Falle einer kooperativen Aggregation von **70** ist auch die Kooperativität im Vergleich zur Verbindung **67** stärker ausgeprägt, da der Grad der Kooperativität mit $\sigma = 0.01$ einen deutlich kleineren Wert einnimmt als bei **67** ($\sigma = 0.09$). Welches Aggregationsmodell von **70** letztendlich vorliegt, konnte anhand des vermessenen Konzentrationsbereiches nicht genau ermittelt werden. Eine weiterführende Verdünnung konnte aus technischen Gründen aufgrund der geringen molaren Extinktionskoeffizienten und den zur Verfügung stehenden Gerätschaften nicht fortgeführt werden. Da die Verbindungen **67** und **70** strukturell jedoch abgesehen von der räumlichen Ausdehnung der peripheren Seitenkette

nahezu identisch sind, kann in beiden Fällen von einer kooperativen Aggregation ausgegangen werden.

Unabhängig von dem gewählten Modell kann als Ergebnis jedoch ein stabilisierender Effekt einer sterisch anspruchsvolleren peripheren Seitenkette anhand des Vergleiches der Aggregationskonstanten eindeutig bewiesen werden.

Das konzeptionelle Design der Verbindung **71** sah vor, dass dieses Molekül als Pendant zum Vergleichszwitterion **62** dient. So wurde angenommen, dass aufgrund der größeren räumlichen Ausdehnung des peripheren Aromaten eine größere Aggregation als das Dimer verhindert wird (vergleiche Kapitel 4.4.1). Anhand des ^1H -NMR-Vergleiches mit Verbindung **67** konnte allerdings aufgrund der starken Linienbreite auf die Anwesenheit von wesentlich größeren Strukturen geschlossen werden (vergleiche Abbildung 4.4.17). Anhand der NMR-Analysen konnte jedoch nicht ermittelt werden, ob eine identische Aggregation wie bei dem Zwitterion **67** vorliegt. Bei dieser Verbindung wird eine H-Typ-Aggregation der einzelnen Zwitteriondimere vermutet, die durch zusätzliche **intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen** der peripheren Amidbindungen unterstützt wird. Um erste Hinweise zu erhalten, ob bei Verbindung **71** ein analoger Aggregationsmechanismus vorliegt, wurde im Folgenden anhand einer zur Verbindung **67** identischen Verdünnungsreihe von dem monovalenten Zwitterion **71** ermittelt. Bei der Verdünnung des Zwitterions **71** von 0.2 mM auf 6 nM kann allerdings nicht die gleiche starke Rotverschiebung der Absorptionsmaxima beobachtet werden (Abbildung 4.4.18 D2). So ist erst unterhalb von 67 nM eine bathochrome Verschiebung nachweisbar. Allerdings ist diese bei einer Konzentration von 5 nM noch nicht stark ausgeprägt, wodurch lediglich eine bathochrome Verschiebung von ca. 4 nm festgestellt werden kann. Eine weiterführende Verdünnung konnte aus technischen Gründen aufgrund der geringen molaren Extinktionskoeffizienten nicht durchgeführt werden. Da bei 312 nm jedoch ebenfalls ein isosbestischer Punkt existiert, liegt die Vermutung nahe, dass ein analoges spektroskopisches Verhalten zum Zwitterion **67** vorliegt. Allerdings erfolgt der beobachtete Deaggregationsprozess bei wesentlich geringeren Konzentrationen.

Analog zur eben beschriebenen Verbindung **70** wurde für **71** ebenfalls mittels der Formeln *F.1* bzw. *F.3* sowohl die Aggregationskonstante *K* des jeweiligen Modells, als auch der Grad der Kooperativität σ bestimmt (Abbildung 4.4.18 D3). Da jedoch der Zustand der vollständigen Deaggregation ($\alpha = 0$) bei 5 nM noch nicht vorliegt, kann folglich lediglich der Zustand der vollständigen Aggregation ($\alpha = 1$) ermittelt werden. Dies verlief analog zu den bereits beschriebenen monovalenten Zwitterionen durch eine Anpassung der molaren Extinktionskoeffizienten ε an die Formel *F.1* (Siehe Anhang 8.3.2). Als eine

weitere Konsequenz kann für die Verbindung **71** ebenfalls nicht zwischen einer kooperativen und einer isodesmischen Aggregation unterschieden werden. Die ermittelten Aggregationskonstanten von $K_{\text{isodesmisch}} = 1.1 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ und $K_{\text{kooperativ}} = 7.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ belegen jedoch, dass die Aggregation von **71** im Vergleich zu **70** deutlich stabiler ist. Im Vergleich zu den bisher beschriebenen monovalenten Zwitterionen **67–71** weist die zuletzt vorgestellte Verbindung **71** im Falle einer kooperativen Aggregation sogar die höchste Aggregationskonstante auf. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der ermittelten Linienbreite des NMR-Experimentes. Die stärker ausgeprägte Aggregation von **71** im Vergleich zu den restlichen monovalenten Zwitterionen, kann durch zusätzliche verstärkende **intermolekulare** π - π -Wechselwirkungen der peripheren Aromaten untereinander zustande kommen. Bei einem Vergleich der jeweiligen Grade der Kooperativität σ kann im Falle von dem Zwitterion **71** des Weiteren mit $\sigma = 7 \times 10^{-3}$ ein deutlich stärker ausgeprägter kooperativer Charakter der Aggregation als im Vergleich zu den restlichen Zwitterionen **67–70** belegt werden ($\sigma_{(67-70)} = 0.09\text{--}0.01$). Ohne weitere Hinweise auf den genauen strukturellen Aufbau des bimolekularen Nukleus und der folgenden Aggregation kann die genaue Ursache hierfür jedoch nicht näher analysiert werden.

Als letztes monovalentes Zwitterion wurde die Verbindung **72** bezüglich des UV-spektroskopischen Verhaltens bei einer Verdünnung analysiert. Anhand des Zwitterions **72** soll der Einfluss der zusätzlichen **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindung zwischen der peripheren Amidbindung und dem Carbonylsauerstoffatom des Zwitterions ermittelt werden. Hierbei wird bei **72** abweichend zu den Zwitterionen **67–71** kein zusätzlicher Effekt eines vergrößerten konjugierten Systems verursacht. Dieser kommt bei den Verbindungen **67–71** durch eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung zustande, wodurch eine Überlappung der π -Orbitale des Amids und des Pyrrolringes ermöglicht wird. Bei dem Zwitterion **72** ist dies nicht möglich, da zwischen dem Pyrrol und der peripheren Amidbindung eine zusätzliche Methylenfunktion existiert. Somit kann im Falle einer **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindung ausschließlich der Effekt der veränderten elektronischen Struktur der Carbonylfunktion ermittelt werden. Für die quantitative Analyse dieses Effektes wurde von der Verbindung **72** eine analoge UV-Verdünnungsreihe wie bei den Zwitterionen **67–71** in einem Konzentrationsbereich von 0.16 mM bis 4 nM angefertigt (Abbildung 4.4.18 E2). Hierbei kann ab einer Konzentration von ca. 54 nM eine Rotverschiebung der Absorptionsmaxima von 300 nm auf 313 nm registriert werden. Ab einer Konzentration von 5 nM treten darauf Folgend nahezu keine Veränderungen der molaren Extinktionskoeffizienten bei einer weiteren Verdünnung auf.

Somit kann bei einer Verdünnung von 54 nM auf 5 nM eine bathochrome Verschiebung um ca. 13 nm mit einem isosbestischen Punkt bei 304 nm registriert werden. Diese Rotverschiebung ist im Vergleich zu den restlichen monovalenten Zwitterionen **67–71** um 7 nm kleiner. Eine mögliche Erklärung hierfür kann in dem abweichenden strukturellen Aufbau der peripheren Amidbindung gefunden werden. Bei einer **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindung dieser peripheren Amidbindung mit dem Carbonylsauerstoffatom wird abweichend zu den Verbindungen **67–71** lediglich die elektronische Struktur der Carbonylfunktion verändert. Die Größe des konjugierten Systems bleibt hierbei konstant. Dieser Unterschied kann anhand der Auftragung des Grades der Aggregation α gegen die jeweilige Konzentration c ebenfalls beobachtet werden (Abbildung 4.4.18 E3). Hierfür wurde der Grad der vollständigen Deaggregation ($\alpha = 0$) nahe 5 nM gesetzt, da unterhalb dieser Konzentration kaum Veränderungen der molaren Extinktionskoeffizienten detektierbar sind. Der gegenteilige Fall einer vollständigen Aggregation ($\alpha = 1$) kann analog zu den restlichen monovalenten Zwitterionen erhalten werden. Zu diesem Zweck wurde eine Anpassung der molaren Extinktionskoeffizienten ε bei einer Wellenlänge von 315 nm bei Konzentrationen > 20 nM gegen die jeweilige Konzentration c an die Formel F.1 angepasst (siehe Anhang 8.3.2). Bei der Beschreibung der jeweiligen α -Werte sowohl durch das isodesmische, als auch durch das kooperative Modell kann deutlich die kooperative Natur der Aggregation erkannt werden (Abbildung 4.4.18 E3). Hierbei konnte eine Aggregationskonstante von $K = 3.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ und ein Grad der Kooperativität von $\sigma = 0.12$ ermittelt werden. Die Aggregationskonstante liegt somit in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Verbindung **67** ($K_{(67)} = 1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Allerdings ist der Grad der Kooperativität weniger ausgeprägt ($\sigma_{(67)} = 0.09$). Dies lässt sich anhand des strukturellen Unterschiedes der Moleküle erklären. So wird angenommen, dass der aggregative Zusammenhalt beider Verbindungen durch π - π -Stapelwechselwirkungen der einzelnen Zwitteriondimere untereinander ermöglicht wird. Diese werden weitergehend durch **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindung unterstützt. Da sich beide Verbindungen **67** und **72** strukturell lediglich durch die zusätzliche Methylenfunktion unterscheiden, kann somit die ähnliche Bindungsstärke begründet werden. Beide Mechanismen verlaufen kooperativ mit der notwendigen Bildung eines bimolekularen Nukleus. Hierbei wird bei beiden Verbindungen der Verlust zweier Wasserstoffbrückenbindungen vermutet, da für die Bildung des Nukleus aus vier **intramolekularen** lediglich zwei neue **intermolekulare** gebildet werden. Allerdings ist für die Nukleusbildung bei dem Zwitterion **67** eine Umorientierung der peripheren Amidbindung von einer parallelen in eine senkrechte Orientierung bezüglich der Pyrrolebene notwendig. Hieraus resultiert eine

Unterbrechung der direkten Konjugation zwischen den π -Orbitalen des Pyrrols und dem Amid. Dieser weitere energetische Unterschied kann bei dem methylenverbrückten Zwitterion **72** nicht beobachtet werden, da die periphere Amidbindung nicht in direkter Konjugation zu dem Rest des Zwitterions ist. Somit kann durch die strukturelle Eigenheit der Verbindung **72** ein weniger ausgeprägter Grad der Kooperativität erklärt werden.

Somit kann durch den Vergleich der UV-Verdünnungsspektren der Zwitterionen **67** und **72** gefolgert werden, dass durch die unterschiedlichen Orientierungen der peripheren Amidbindungen die elektronische Struktur der Zwitterionen **67** beeinflusst wird. Im aggregierten Zustand ist die periphere Amidbindung bei dem Zwitterion **67** senkrecht zur Pyrrolebene orientiert. Hierdurch findet nahezu keine konjugative Erweiterung des aromatischen Systems statt. Aus diesem Grund entsprechen die gemessenen UV-Spektren dieser Verbindung bei hohen Konzentrationen denen von der Vergleichsverbindung **62**, bei der eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung aus sterischen Gründen nicht möglich ist. Findet dagegen eine Deaggregation hin zu den isolierten Dimeren statt, dreht sich die periphere Amidbindung parallel zur Pyrrolebene. Dies bewirkt aufgrund der nun möglichen Überlappung der π -Orbitale des Pyrrolrings und des Amids eine bathochrome Verschiebung der UV-Absorptionsspektren um ca. 7 nm. Dieser Wert entspricht dem Unterschied zwischen den jeweiligen bathochromen Verschiebungen der Zwitterionen **67** und **72**. Eine weitere Vergrößerung des bathochromen Effektes um 13 nm wird durch die zusätzliche **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen der peripheren Amidbindung und dem Carbonylsauerstoffatom ermöglicht. Insgesamt wird folglich die Rotverschiebung der Absorptionsspektren innerhalb einer Verdünnung der monovalenten Zwitterionen **67–70** sowohl durch die Vergrößerung des konjugierten Systems als auch durch die veränderte elektronische Struktur der Carbonylfunktion verursacht.

Zusammenfassend konnte anhand von UV-Verdünnungsexperimenten der Zwitterionen **67–72** demonstriert werden, dass bei allen Verbindungen eine konzentrationsabhängige Aggregation existiert. Im Falle der Verbindungen **67–69** und **72** konnte hierbei eindeutig eine kooperative Natur der Aggregation bewiesen werden. Bei den Verbindungen **70** und **71** konnte ein analoger Aggregationsmechanismus lediglich vermutet werden, da ihre Deaggregation in den untersuchten Konzentrationsbereichen nicht vollständig erfolgt. Innerhalb der Verdünnungsexperimente konnte des Weiteren nachgewiesen werden, dass eine Vergrößerung des räumlichen Anspruches der peripheren Seitenkette eine Verstärkung der resultierenden Aggregation verursacht. Dies wird voraussichtlich durch stärker ausgeprägte van-der-Waals oder zusätzliche

π - π -Wechselwirkungen verursacht. Ein weiteres Ergebnis besteht darin, dass der Grad der Kooperativität σ durch eine Vergrößerung des sterischen Anspruches stärker ausgeprägt wird. Zusätzlich liefert der Vergleich der direkt konjugierten Zwitterionen **67–71** mit der Verbindung **72** das Ergebnis, dass die bathochrome Verschiebung von 20 nm des Zwitterions **67** durch zwei Prozesse verursacht wird. Einerseits bewirkt eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung eine bathochrome Verschiebung um ca. 7 nm, im Gegensatz zu einer nichtparallelen Positionierung dieser funktionellen Gruppe. Wird hierbei zusätzliche eine **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dieser peripheren Amidbindung und dem Carbonylsauerstoffatom ermöglicht, wird diese bathochrome Verschiebung um weitere 13 nm vergrößert.

4.4.4 Mikroskopische Untersuchungen der Zwitterionen 67–72

Im vorherigen Kapitel 4.4.3 konnte anhand von spektroskopischen Experimenten eine kooperative Aggregation der Zwitterionen **67–72** nachgewiesen werden. Hierbei wird die Bildung eines bimolekularen Nukleus bezogen auf ein Zwitteriondimer vorausgesetzt. Im weiteren Verlauf der Oligomerisierung wird ausgehend von diesem Nukleus eine eindimensionale Aggregation erwartet. Der strukturelle Aufbau erfolgt hierbei, wie in Abbildung 4.4.20 schematisch dargestellt, durch die Stapelung einzelner Zwitteriondimere.

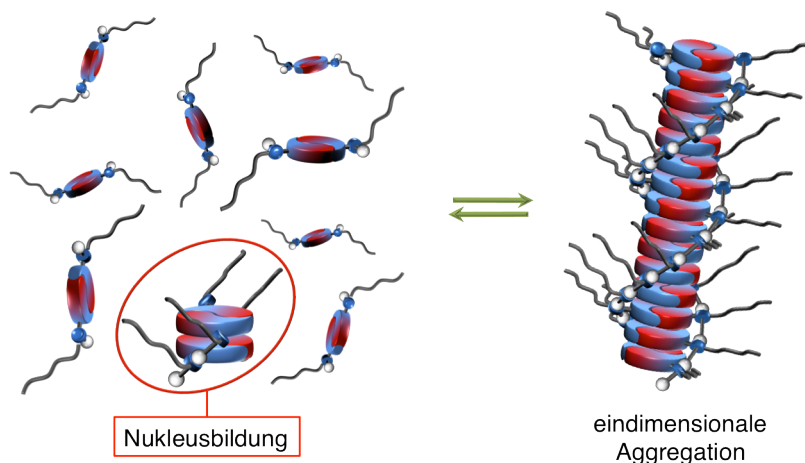


Abb. 4.4.20 Bei den monovalenten Zwitterionen konnte eine kooperative Aggregation nachgewiesen werden, die von einem bimolekularen Nukleus ausgeht. Bei der darauf folgenden Aggregation wird eine eindimensionale Struktur ausgehend von diesem Nukleus erwartet.

Der strukturelle Zusammenhalt dieser eindimensionalen Aggregate wird durch π - π -Stapelwechselwirkungen der individuellen Zwitteriondimere ermöglicht, die durch

zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen unterstützt werden. Eine derartige Aggregation sollte in der Bildung von faserähnlichen Strukturen resultieren.

Zur Überprüfung dieser Theorie werden im Folgenden unterschiedliche mikroskopische Experimente der zwitterionischen Form der Verbindungen **67–72** analysiert.

4.4.4.1 Mikroskopische Analyse des monovalenten Zwitterions 67

Zunächst wurden von dem Zwitterion **67** AFM-Messungen bei unterschiedlichen Konzentrationen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde jeweils eine 10 mM und eine 1 mM Lösung des Zwitterions in DMSO durch ein 2 minütiges „spin-coaten“ auf eine frisch abgezogene Mica-Oberfläche aufgetragen. Dieser so beschichtete Objektträger konnte darauf folgend im intermittierenden Modus vermessen werden. Hierbei wurde bei den Aufnahmen der 10 mM Lösung eine vollständige Belegung der Oberfläche durch längliche, unverzweigte Fasern beobachtet (Abbildung 4.4.21 A). Diese zeichnen sich durch eine durchschnittliche Länge von ca. 200–500 nm aus und weisen eine sehr geradlinige bzw. starre Form auf. Für eine exakte Ermittlung der Höhe (z-Achse; schwarz \triangleq Nullpunkt, weiß \triangleq Maximum) eines Partikels innerhalb einer AFM-Messung wird stets die isolierte Oberfläche des Substratträgers als Bezugspunkt benötigt. Da jedoch aufgrund der vollständigen Belegung der 10 mM Lösung die Micaoberfläche nicht detektiert werden kann, ist folglich eine exakte Bestimmung der Aggregatshöhe nicht möglich.

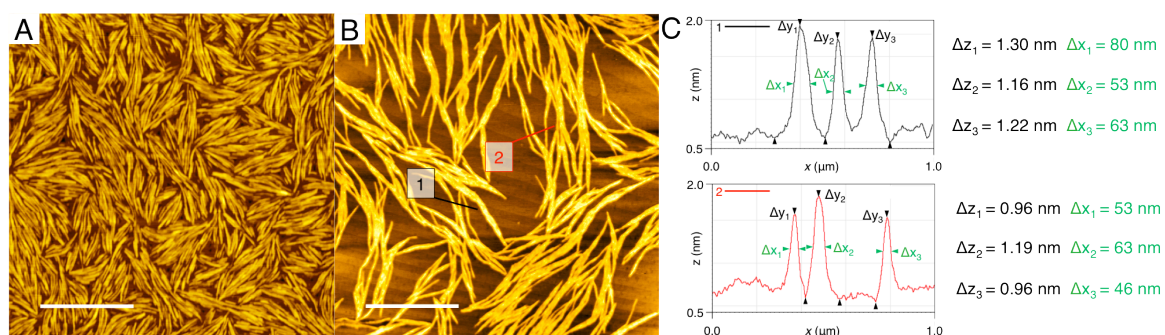


Abb. 4.4.21 Anhand der AFM-Aufnahmen (A, B) und dem korrespondierenden Höhenprofil (C) einer 10 mM (A) und einer 1 mM (B) Lösung des Zwitterions **67** wird dessen eindimensionale Aggregation zu stäbchenförmigen Strukturen deutlich (Maßstabsbalken = 2 µm; Z-Farbskala: A = 4.3 nm; B = 1.4 nm).

Durch die Verringerung der Konzentration auf 1 mM können jedoch isolierte Faserstränge auf der Oberfläche detektiert werden (Abbildung 4.4.21 B). Anhand der dargestellten Höhenprofile entlang der Linien 1 (schwarz) und 2 (rot) besteht die Möglichkeit die Höhe (Δz_n) und Breite (Δx_n) dieser Faserstränge zu ermitteln (Abbildung 4.4.21 C). Somit ergibt sich eine durchschnittliche Höhe von ca. 1.13 nm und eine Breite

von ca. 60 nm für die linearen Oligomere. Die Länge dieser Fasern kann hierbei auf mehrere Mikrometer geschätzt werden. Anhand dieser linearen Strukturen kann somit die erwartete eindimensionale Aggregation erahnt werden. Zur weiteren Bestätigung dieses Ergebnisses wurden die ermittelte Höhe der Fasern mit parallel durchgeführten DOSY-NMR-Experimenten verglichen, da diese Höhe nach dem Modell der Aggregation dem Durchmesser eines Zwitteriondimers entspricht. Anhand der DOSY-Messungen einer 10 mM Lösung von der Verbindung **67** in DMSO- D_6 konnte ein hydrodynamischer Radius von ca. 1.46 nm ermittelt werden. Bei dem Vergleich dieses Wertes mit der ermittelten Höhe der AFM-Messungen muss jedoch berücksichtigt werden, dass unterschiedliche Aggregationsformen analysiert werden. Bei den NMR-Experimenten werden lediglich kleine Oligomereinheiten berücksichtigt, da größere Aggregationsformen aufgrund ihrer kurzen Relaxationszeit und der daraus folgenden Linienbreite nicht zugänglich sind. Des Weiteren wird bei DOSY-NMR-Experimenten nicht der tatsächliche Umfang der Strukturen ermittelt, sondern vielmehr die Größe der umgebende Lösemittelhülle. Somit sind die durch DOSY-NMR-Messungen ermittelten Dimensionen stets größer als die wirkliche Ausmessung des analysierten Partikels. Im Gegensatz dazu steht bei den AFM-Messungen die gesamte Aggregation zur Verfügung. Die ermittelten Dimensionen stellen jedoch auch bei den AFM-Aufnahmen nicht zwingendermaßen die wirklichen Ausmaße des beobachteten Partikels dar. Bei der gemessenen Höhe der Strukturen muss bei weichen Materialien stets eine Verformung durch die Messsonde berücksichtigt werden, die mit der Oberfläche in Kontakt steht. Des Weiteren kann wegen möglichen Wechselwirkungen mit der Oberfläche oder schrumpfenden Effekten aufgrund des Lösemittelentzuges eine Verkleinerung der Strukturen verursacht werden. Somit ist eine ermittelte Höhe von supramolekularen Strukturen meist kleiner als die im Vergleich durch alternative Experimente erhaltene Dimension. Bei der Betrachtung der Strukturbreite muss bei AFM-Messungen auch stets eine gewisse Tipverbreiterung berücksichtigt werden. Deren Zustandekommen ist schematisch in Abbildung 4.4.22 wiedergegeben.

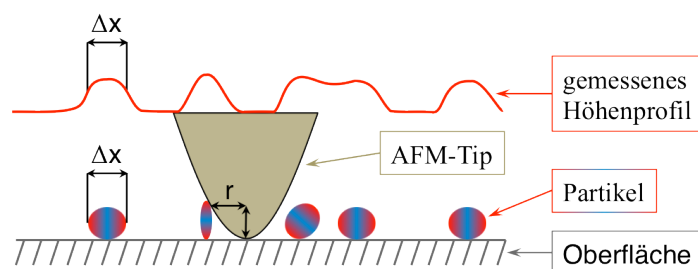


Abb. 4.4.22 Die bei AFM-Messungen verwendete Messsonde verfügt über eine natürliche Breite, die durch den Radius r festgelegt wird. Aus diesem Grund kann bei solchen Messungen nur eine maximale Auflösung von etwa der doppelten Tip-Breite ($2 \cdot r$) erzielt werden.

Die bei den AFM-Messungen verwendete Messsonde verfügt über eine natürliche Tip-Breite die durch den Radius r definiert wird. Die maximale laterale Auflösung bei AFM-Experimenten wird folglich in etwa durch den doppelten Tipradius festgelegt.^[135]

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen AFM-Aufnahmen wurden Cantilever verwendet, deren Tipradius laut Hersteller etwa ≈ 10 nm betragen. Somit ergibt sich eine maximale laterale Auflösung von mindestens 20 nm. Unter Berücksichtigung der messspezifischen Einflüsse der jeweiligen Messung auf die Größe stimmen der hydrodynamische Radius der DOSY-NMR-Messung von Verbindung **67** mit 1.46 nm und die ermittelte Höhe des AFM-Experimentes mit ca. 1.13 nm gut überein. Allerdings liegt die Breite der gemessenen Strukturen mit durchschnittlich 60 nm weit über der maximalen Auflösung des Cantilevers von ca. 20 nm. Somit können die detektierten faserartigen Aggregate nicht individuelle Stapelaggregate darstellen. Aufgrund der lateralen Tipverbreiterung kann hierbei allerdings nicht zwischen einer flächigen Aggregation von Verbindung **67** oder einer Ansammlung longitudinal aggregierter Fasern unterschieden werden.

Zur Differenzierung dieser beiden Möglichkeiten wurden zusätzliche SEM-Messungen durchgeführt. Hierbei wird ein Elektronenstrahl verwendet, der aufgrund seiner hohen Energie Sekundärelektronen aus dem untersuchten Objekt auslöst. Da der limitierende Faktor der Auflösung bei dieser Technik durch die Genauigkeit des Detektors der Sekundärelektronen begrenzt wird, können wesentlich feinere Auflösungen (< 1 nm) erzielt werden. Allerdings wird bei organischen, nichtleitenden Materialien eine Beschichtung der Oberfläche mit einem elektrisch leitenden Material benötigt, welche die untersuchten Objekte vergrößert darstellt.

Um einen direkten Vergleich mit den AFM-Aufnahmen zu ermöglichen, wurden die Mica-Objektträger dieser AFM-Messungen mit einer leitenden Oberfläche beschichtet (10 mm \triangleq Graphit; 1 mm \triangleq Gold/Palladium). Darauf folgend wurden die so behandelten Oberflächen mit einer Betriebsspannung von 20 kV abgebildet (Abbildung 4.4.23).

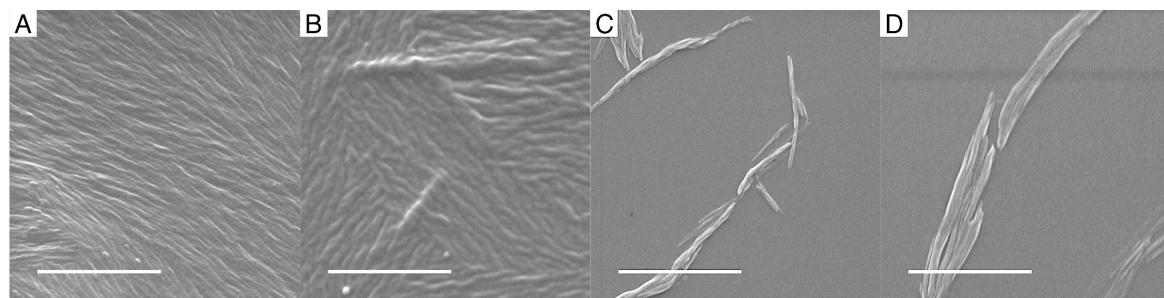


Abb. 4.4.23 Anhand der SEM-Aufnahmen einer 10 mm (A, B; Graphit) und einer 1 mm Lösungen (C, D; Gold/Palladium) können die faserartigen Strukturen der Verbindung **67** besser aufgelöst werden, als im Falle der AFM-Messungen (Maßstabsbalken: A = 1 μ m, B = 0.5 μ m, C = 2 μ m, D = 1 μ m).

Da bei den SEM-Messungen der gleiche Objektträger wie bei den AFM-Aufnahmen verwendet wurde, ist die große Ähnlichkeit der jeweiligen Aufnahmen wenig verwunderlich. So kann in beiden Fällen bei der 10 nm Lösung eine vollständige Belegung der Oberfläche mit eindeutig linearen Strukturen detektiert werden. Diese Analogie setzt sich auch bei den Abbildungen der 1 nm Lösung fort, bei denen ebenfalls faserartige Objekte auf der Oberfläche zu sehen sind (vergleiche Abbildung 4.4.21 B und 4.4.23 C–D). Abweichend zu den AFM-Aufnahmen kann jedoch bei den SEM-Bildern aufgrund der besseren lateralen Auflösung eine gestreifte Feinstruktur dieser länglichen Strukturen detektiert werden. Somit belegen die SEM-Bilder, dass die Objekte aus sehr feinen, unverzweigten Fasern bestehen. Allerdings muss bei dem geschätzten Durchmesser dieser Faserstrukturen von ca. 8 nm eine in etwa 3–5 nm dicke Gold/Palladium Beschichtung berücksichtigt werden. Folglich liegen die geschätzten Durchmesser der SEM-Aufnahmen in einer ähnlichen Größenordnung wie die durch AFM-Messungen erhaltene Höhe der Strukturen (1.13 nm) und dem durch DOSY-NMR-Experimente ermittelten hydrodynamischen Durchmesser der Oligomere (1.46 nm). Eine mögliche Erklärung für das Fehlen von isolierten eindimensionalen Aggregaten des Zwitterions **67** könnte in einer lateralen Aggregation dieser Strukturen bestehen (Abbildung 4.4.24)

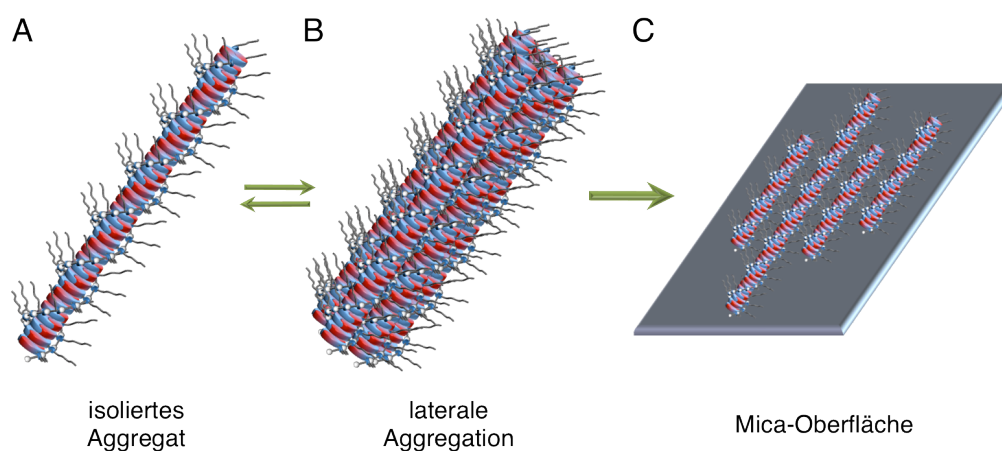


Abb. 4.4.24 Durch laterale Wechselwirkungen der peripheren Seitenketten kann zwischen den isolierten eindimensionalen Strukturen (A) eine weitere Aggregation zu größeren Faserverbänden (B) erklärt werden. Im Rahmen der AFM-Probenpräparation orientieren sich dieser Fasern auf die Oberfläche aufgrund der Aggregat-Oberflächenwechselwirkung zu einer monomolekularen Schicht um.

Zunächst findet eine eindimensionale Aggregation der Zwitteriondimere zu den isolierten Stäbchen statt. Bei dieser Struktur sind die peripheren Alkylketten um die gebildeten Fasern herum orientiert (Abbildung 4.4.24 A). Somit können im weiteren Verlauf der Aggregation laterale van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Fasern gebildet werden (Abbildung 4.4.24 B). Hierdurch entstehen größere

Faserverbände, die sich bei der AFM-Probenpräparation zu einer monomolekularen Schicht umorientieren (Abbildung 4.4.24 C). Treibende Kraft für diese Umlagerung könnte in zusätzlichen Wechselwirkungen zwischen den individuellen Faseraggregaten und der Mica-Oberfläche bestehen. Bei der Entwicklung des Zwitterions **67** wurde mit Butylamin eine verhältnismäßig kurze Alkylkette gewählt. Hierdurch sollten die lateralen Wechselwirkungen der peripheren Seitenketten weitestgehend minimiert werden, um die ermittelten Effekte eindeutig einer eindimensionalen Aggregation zuordnen zu können (vergleiche Kapitel 4.4.1). Anhand der AFM- und SEM-Messungen dieser Verbindung konnte allerdings bewiesen werden, dass dennoch ein starkes Bestreben von lateralen Wechselwirkungen besteht. Da die ermittelten Effekte der UV-Messungen jedoch eindeutig der peripheren Amidbindung zugeordnet werden konnten, kann im weiteren Verlauf der Analyse auf eine Verbindung mit noch kürzeren Alkylketten (Methyl→Butyl) verzichtet werden.

4.4.4.2 Mikroskopische Analyse des monovalenten Zwitterions **s68** und **r69**

Die beiden chiralen Verbindungen **s68** und **r69** wurden entwickelt, um zu analysieren ob die eindimensionale Aggregation der Verbindungen **67–69** einen helikalen Charakter aufweist. Allerdings konnte bisher hierzu kein Beweis geliefert werden. Da in der Literatur eindeutige Beweise bei ähnlichen Systemen mittels TEM geliefert werden konnten, wurde entschieden TEM-Messungen von der Verbindung **s68** anzufertigen.^[136–138] Anhand des Vergleiches der NMR- und UV-Experimente konnte bereits auf eine nahezu identische Aggregation bei den Verbindungen **67** und **s68/r69** geschlossen werden. Für den eindeutigen Beweis wurden, zur Verbindung **67** analoge, AFM-Messungen durchgeführt (Abbildung 4.4.25).

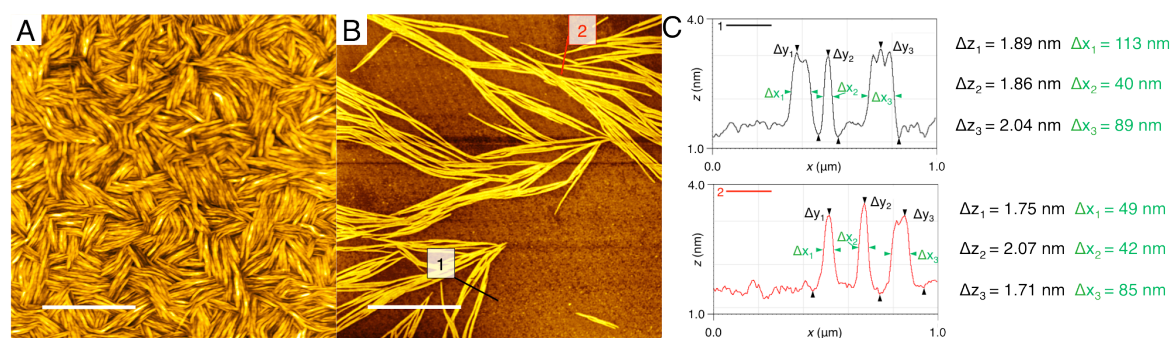


Abb. 4.4.25 Anhand der AFM-Aufnahmen (A, B) und dem korrespondierenden Höhenprofil (C) einer 10 mM (A) und einer 1 mM (B) Lösung des Zwitterions **68** kann das nahezu identische Aggregationsverhalten zur Verbindung **67** bewiesen werden. Die Messungen des analogen Enantiomers **69** ergeben identische Aufnahmen (Maßstabsbalken = 2 µm; Z-Farbskala: A = 20 nm; B = 3.9 nm).

Sowohl bei den Messungen der 10 mM, als auch bei der 1 mM Lösungen kann eine große Ähnlichkeit der Aggregation zur Verbindung **67** beobachtet werden. So wird bei allen Verbindungen durch die 10 mM Lösung eine vollständige Belegung der Oberflächen durch eindeutig lineare Fasern erzielt. Analog zur Verbindung **67** kann jedoch wegen des Fehlens der isolierten Oberfläche keine nähere Angabe der Strukturhöhe ermittelt werden. Bei den 1 mM Lösungen kann jedoch anhand der beiden Höhenprofile entlang der Linien 1 (schwarz) und 2 (rot) eine durchschnittliche Höhe von 1.89 nm und eine Breite von ca. 66 nm gemessen werden. Diese Abmessungen liegen in sehr guter Übereinstimmung zu den Aggregaten der Verbindung **67**. Die größere Höhe der chiralen Analoga lässt sich durch die größere Ausdehnung der peripheren Alkylkette erklären ($\varnothing_{(67)} = 1.13$ nm; $\varnothing_{(68)} = 1.89$ nm). Somit konnte anhand der AFM-Messungen die identische Aggregation der Verbindungen **67–69** weitestgehend bestätigt werden. Allerdings konnte aufgrund der lateralen Tipverbreiterung bei den AFM-Experimenten keine helikale Aggregation nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurden TEM-Experimente durchgeführt. Zur Ermittlung des helikalen Charakters sind solche TEM-Messungen SEM-Aufnahmen vorzuziehen, da hierfür keine Beschichtung der Oberflächen durch leitende Materialien benötigt wird. Somit kann die Abbildung der reinen Aggregate garantiert werden. Die Ergebnisse dieser TEM-Messungen des Zwitterions **68** sind in Abbildung 4.4.26 zusammengefasst.

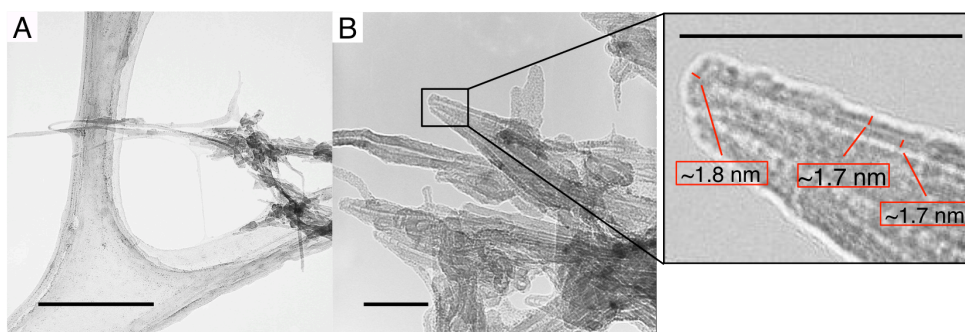


Abb. 4.4.26 Anhand der TEM-Aufnahmen von Verbindung **68** kann dessen eindimensionale Struktur inklusive der lateralen Aggregation eindeutig bewiesen werden (Maßstabsbalken: A = 200 nm, B = 50 nm).

Die TEM-Aufnahmen der Verbindung **68** belegen abermals das Vorhandensein von linearen, mehreren Mikrometer langen Strukturen, die keine sichtbaren Verzweigungen aufweisen (Abbildung 4.4.26 A). Bei einer genaueren Betrachtung der TEM-Aufnahmen kann des Weiteren das Bestreben der eindimensionalen Fasern detektiert werden, durch laterale Wechselwirkungen größere Bündeln zu bilden (Abbildung 4.4.26 B + Vergrößerung). Eine Abschätzung der Dimension eines solchen isolierten Faseraggregates ergab einen Durchmesser von ca. 1.7–1.8 nm. Diese Abmessung stimmt somit sehr gut

mit den durch AFM-Experimente bestimmten Höhen überein. Ein Hinweis für die Existenz einer chiralen Aggregation konnte jedoch auch bei den TEM-Messungen nicht gefunden werden. Mögliche Ursachen hierfür könnten einerseits in der Ausbildung einer sehr feinen Helix bestehen, die aufgrund der limitierenden Auflösung der verwendeten Messtechniken nicht aufgelöst werden kann. Andererseits kann dieses Ergebnis auch ein Hinweis auf eine nicht-helikale Aggregation sein. Mehr Information über die genaue Aggregation könnte durch eine analoge Verbindung mit einem Stereozentrum erhalten werden, die über eine sterisch anspruchsvollere Seitenkette verfügt. Hierdurch könnte der chirale Charakter der gebildeten Aggregate stärker ausgeprägt werden. Allerdings würde die Vergrößerung des sterischen Anspruches auch eine Verstärkung der lateralen Aggregation verursachen. Dies wurde bereits anhand des Vergleiches der UV-Experimente der Verbindungen **67**, **70** und **71** vermutet und kann im Folgenden durch AFM-Experimente bewiesen werden. Diese lateralen Wechselwirkungen könnten wiederum den eindeutigen Nachweis einer chiralen Aggregation erschweren.

Da die Fragestellung nach der chiralen Natur der Aggregation von den Zwitterionen **67–69** in dieser Arbeit jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielt, wird deren eindeutige Klärung nicht weiter behandelt. Vielmehr wird der Fokus stärker auf den Einfluss des sterischen Anspruches der peripheren Seitenketten gelenkt, da hierbei bereits durch die spektroskopischen Experimenten sehr deutlich Hinweise erhalten wurden.

4.4.4.3 Mikroskopische Analyse des monovalenten Zwitterions 70

Anhand der UV-Verdünnungsreihen des vorherigen Kapitels 4.4.3 wurden stabilisierende Effekte bei sterisch anspruchsvolleren peripheren Seitenketten nachgewiesen. So konnte bei der Verbindung **70** eine deutlich stärkere Bindungskonstante von $K = 5.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ im Vergleich zu $K = 1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ bei der Verbindung **67** nachgewiesen werden. Als mögliche Begründung wurden laterale van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den peripheren Seitenketten in Erwägung gezogen, die bei **70** stärker ausgeprägt sind als bei der Verbindung **67** (vergleiche Abbildung 4.4.24). Zur Überprüfung dieser Theorie wurden von dem Zwitterion **70** zur Verbindung **67** analoge AFM-Messungen angefertigt, deren Ergebnisse in Abbildung 4.4.27 wiedergegeben sind.

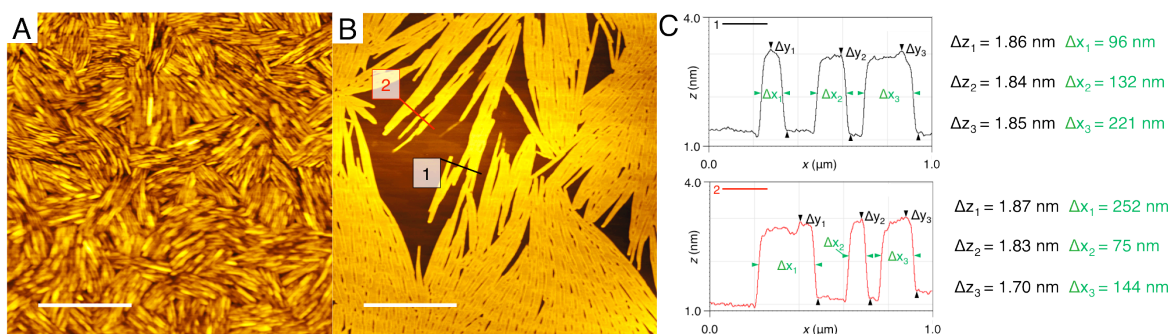


Abb. 4.4.27 Anhand der AFM-Aufnahmen (A, B) und dem korrespondierenden Höhenprofil (C) einer 10 mM (A) und einer 1 mM (B) Lösung des Zwitterions **70** kann die stärkere laterale Wechselwirkung der individuellen Stapelaggregate nachgewiesen werden (Maßstabsbalken = 2 μm ; Z-Farbskala: A = 14.2 nm; B = 3.9 nm).

Bei dem Vergleich der AFM-Aufnahmen der bisher analysierten 10 mM Lösungen der monovalenten Zwitterionen **67–70** kann nahezu kein Unterschied beobachtet werden. So wird auch bei der Verbindung **70** eine vollständige Belegung der Oberfläche durch lineare Strukturen erzielt. Da bei den bereits beschriebenen Verbindungen **67–69** hierbei eine eindimensionale Aggregation als Ursache zugrunde gelegt wurde, liegt die Vermutung nahe, dass dies auch bei dem Zwitterion **70** der Fall ist. Bei dem Vergleich der 1 mM Lösungen der Verbindungen **67–70** kann allerdings ein Unterschied beobachtet werden. So wurde bei den Zwitterionen **67–69** Faserverbände von ca. 60–70 nm Dicke nachgewiesen. Dies entspricht einer Ansammlung von wenigen individuellen Fasern. Abweichend hierzu können bei der AFM-Messung von Verbindung **70** bei 1 mM nur eine geringe Anzahl vergleichbarer Faserverbände detektiert werden. Der Großteil der Materie ist in großflächigen Strukturverbänden angeordnet. Anhand der zwei Höhenprofile entlang der Linien 1 (schwarz) und zwei (rot) in Abbildung 4.4.27 B kann eine durchschnittliche Strukturhöhe von ca. 1.83 nm ermittelt werden. Diese Höhe liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie bei den AFM-Messungen der Verbindungen **67–69** und kann somit der durchschnittlichen Dicke eines eindimensionalen Aggregates entsprechen. Allerdings scheint ein wesentlich stärkeres Bestreben dieser Faseraggregate vorzuliegen, zu größeren Überstrukturen zu aggregieren. Diese scheinen sich wie bereits bei Verbindung **67** erwähnt aufgrund zusätzlicher Wechselwirkung zwischen den Aggregaten und der Oberfläche zu eindimensionalen Schichten umzuorientieren. Hierdurch werden diese zusätzlichen Wechselwirkungen optimiert.

Als Ergebnis konnte somit einerseits durch die UV-Messungen und andererseits durch die Ergebnisse der AFM-Aufnahmen eindeutig bewiesen werden, dass die Vergrößerung des sterischen Anspruches bei Verbindung **70** im Vergleich zu **67** eine Verstärkung der lateralen Wechselwirkungen verursacht.

4.4.4.4 Mikroskopische Analyse des monovalenten Zwitterions **71**

Anhand der spektroskopischen Analysen des monovalenten Zwitterions **71** mit sterisch anspruchsvoller, aromatischer Seitenkette konnte überraschenderweise ebenfalls eine Aggregation zusätzlich zu der Dimerisierung nachgewiesen werden. Ursprünglich wurde angenommen, dass dies wegen der großen räumlichen Ausdehnung des peripheren Aromaten aus sterischen Gründen verhindert wird (vergleiche Kapitel 4.4.1). Ob bei dem Zwitterion **71** eine analoge eindimensionale Aggregation wie bei den bereits beschriebenen Verbindungen **67–70** vorliegt, konnte allerdings anhand der spektroskopischen Methoden lediglich vermutet werden (Vergleiche Kapitel 4.4.3). So deutete bei Verbindung **71** eine leichte bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima und ein isosbestischer Punkt bei 312 nm auf eine ähnliche Beteiligung der peripheren Amidbindung wie bei dem Zwitterion **67** hin. Das spektroskopische Verhalten bei einer Verdünnung konnte bei der Verbindung **67** auf die unterschiedlichen Orientierungen der peripheren Amidbindung im Bezug zur Pyrrolebene zurückgeführt werden. Durch eine senkrechte Stellung der Amidbindung können **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den individuellen Zwitterion-dimeren ausgebildet werden, welche die eindimensionale Aggregation ermöglichen. Zur Überprüfung, ob das Zwitterion **71** auf ähnliche Art aggregiert wurden analoge AFM-Messungen einer 10 mM und einer 1 mM Lösung durchgeführt (Abbildung 4.4.28).

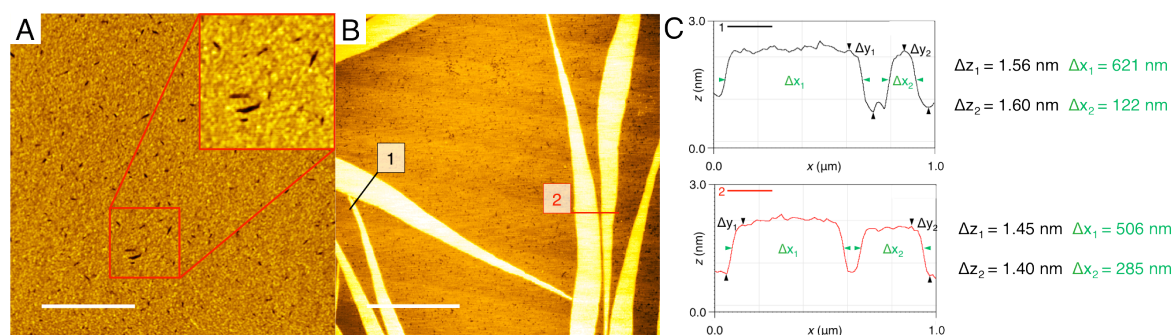


Abb. 4.4.28 Die AFM-Aufnahmen (A, B) und das korrespondierende Höhenprofil (C) einer 10 mM (A) und einer 1 mM (B) Lösung belegen die abweichende Aggregation des Zwitterions **71** zu den zuvor beschriebenen Verbindungen (Maßstabsbalken = 2 μm; Z-Farbskala: A = 5.1 nm; B = 2.7 nm).

Bereits bei dem Vergleich der AFM-Aufnahmen der 10 mM Lösungen kann ein deutlicher Unterschied zu den vorherigen monovalenten Zwitterionen **67–70** nachgewiesen werden. So wird bei dem Zwitterion **71** keine vollständige Belegung der Oberfläche durch stäbchenförmige Strukturen beobachtet. Vielmehr findet eine Belegung mit nicht zu identifizierenden Partikeln statt. Bei genauerer Betrachtung können jedoch

Lücken in dieser Beschichtung nachgewiesen werden, die aufgrund ihrer länglichen Struktur einen linearen Charakter der Aggregation vermuten lassen. (vergleiche Abbildung 4.4.28 A Vergrößerung). Auch die AFM-Aufnahmen der 1 mM Lösung des Zwitterions **71** offenbaren ein abweichendes Aggregationsverhalten im Vergleich zu den bisher vorgestellten monovalenten Verbindungen (Abbildung 4.4.28 B). So können ausschließlich schichtartige längliche Strukturen mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 1.50 nm nachgewiesen werden (Abbildung 4.4.28 C). Somit liegt die gemessene Höhe in einer ähnlichen Dimension zu den bereits vorgestellten Zwitterionen, bei denen die Höhe von 1.13 nm (**67**) bis zu 1.83 nm (**71**) reichen. Auch ein durch DOSY-NMR-Experimente ermittelter hydrodynamischer Radius (R_H) von $R_H = 1.54$ nm liegt in sehr guter Übereinstimmung zu dem bei der Verbindung **67** ermittelten von Radius $R_H = 1.46$ nm. Anhand der UV-Verdünnungsexperimente konnte bereits eine sehr ausgeprägte Aggregation der Verbindung **71** ermittelt werden. Diese wies eine wesentlich höhere Aggregationskonstante auf, als die Verbindung **67** ($K_{(71)} = 7.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$; $K_{(67)} = 1.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Als Ursache wurden zusätzliche **intermolekulare** Wechselwirkungen der peripheren Aromaten untereinander vermutet, die diesen stabilisierenden Effekt bewirken. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorherigen Verbindung **70** könnte die beobachtete schichtartige Aggregation von dem Zwitterion **71** durch diese lateralen Wechselwirkungen verursacht werden. Bei der vorherigen Verbindung konnte anhand der AFM-Messungen bewiesen werden, dass die Vergrößerung der lateralen Interaktion die Ausbildung von flächigen Strukturen begünstigt. Bei einer weiteren Verstärkung der Wechselwirkungen der peripheren Seitenketten könnte folglich eine noch stärker ausgeprägte Flächenbildung verursacht werden. Diese Überlegung wurde durch parallel durchgeführte Kraftfeldberechnungen einer eindimensionalen und einer potentiellen zweidimensionalen Aggregation der Verbindung **71** gestützt.

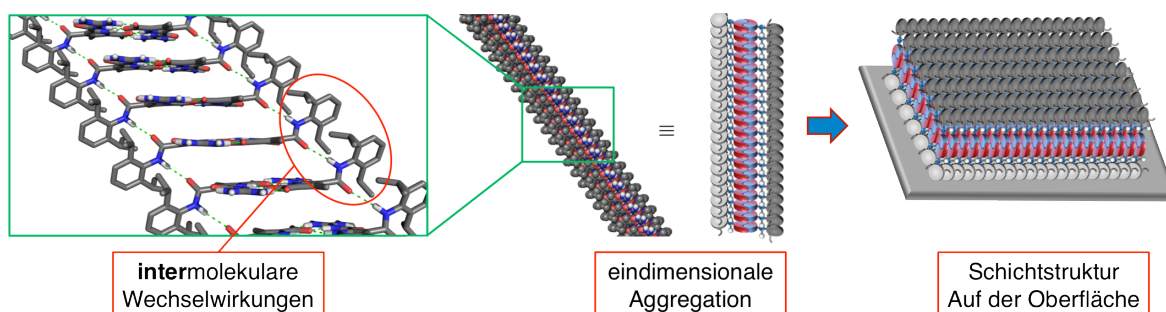


Abb. 4.4.29 Die Kraftfeldrechnungen einer eindimensionalen Aggregation des Zwitterions **71** zeigen, dass eine bandförmige Struktur gebildet werden kann. Hierdurch könnte, zur Optimierung der Substanz-Oberflächen-Wechselwirkung, eine sehr dicht gepackte Schicht auf der Oberfläche entstehen (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 50000 Iterationsschritte).

Die Berechnungen zeigen, dass eine eindimensionale Aggregation in einer bandförmigen Struktur ohne helikalen Charakter resultieren kann (Abbildung 4.4.29). Dies steht im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Verbindungen **67–69**, bei denen eine helikale Aggregation berechnet wurde. Durch diese strukturelle Besonderheit von Verbindung **71** können zusätzliche **intermolekulare** π - π -Stapel-Wechselwirkungen der peripheren Aromaten untereinander begünstigt werden. Diese Geometrie der Aggregation ermöglicht des Weiteren, dass durch eine zweidimensionale Anordnung der individuellen Fasern zusätzliche laterale Wechselwirkungen wesentlich unterstützt werden. Wie bereits anhand der vorherigen Verbindung **70** vermutet wurde, kann eine solche Verstärkung anhand von Schichtstrukturen nachgewiesen werden. Somit könnten die in Abbildung 4.4.28 B dargestellten schichtartigen Strukturen durch eine dichte Anordnung der eindimensionalen Aggregate von Verbindung **71** verursacht werden.

4.4.4.5 Mikroskopische Analyse des monovalenten Zwitterions **72**

Die Verbindung **72** wurde bei den spektroskopischen Untersuchungen dazu verwendet, den Einfluss der zusätzlichen **intermolekularen** Wasserstoffbrückenbindung zwischen der peripheren Amidbindung mit dem Carbonylsauerstoffatom des Zwitteriondimers zu analysieren. Dies wird durch eine zusätzliche Methylenfunktion zwischen dem Pyrrolring und der peripheren Amidbindung ermöglicht, die eine direkte Konjugation beider verhindert. Trotz dieses strukturellen Unterschiedes zur Verbindung **67** konnte anhand von UV-Verdünnungsexperimenten eine ebenfalls kooperative Aggregation der Monomere nachgewiesen werden. Allerdings wurden bei den NMR-Experimenten deutliche Unterschiede bezüglich der Linienbreite der *NH*-Signale beobachtet (vergleiche Kapitel 4.4.3, Abbildung 4.4.17). Dies wurde als Indiz für die Ausbildung von vergleichsweise kleineren Partikeln als im Vergleich zum Zwitterion **67** gedeutet. Da jedoch bei den 10 mM Lösungen der NMR-Experimente bereits nach wenigen Augenblicken die Entstehung eines unlöslichen Feststoffes detektierbar war, wurde eine zu den Verbindungen **67–71** abweichende Aggregation der Monomere vermutet. Zur Überprüfung dieser Theorie wurden von Verbindung **72** ebenfalls AFM-Messungen einer 10 mM und einer 1 mM Lösung angefertigt (Abbildung 4.4.30).

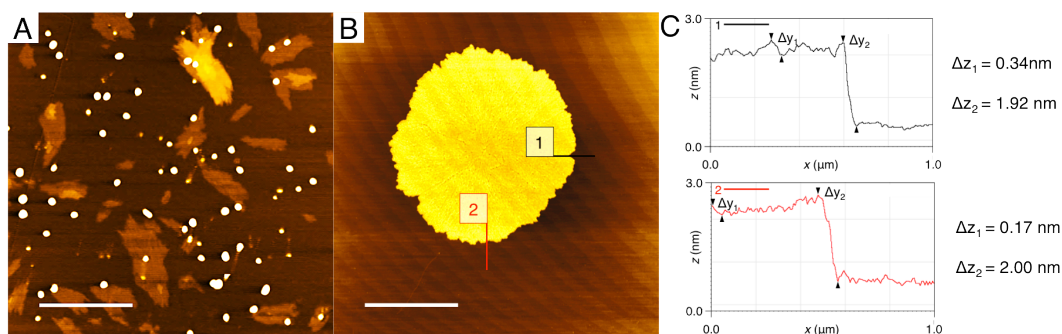


Abb. 4.4.30 Anhand der AFM-Aufnahmen (A, B) und dem korrespondierenden Höhenprofil (C) einer 10 mM (A) und einer 1 mM (B) Lösung des Zwitterions **72** kann die bevorzugte Ausbildung von zweidimensionalen Schichtstrukturen nachgewiesen werden (Maßstabsbalken = 2 μm ; Z-Farbskala: A = 86 nm; B = 3.0 nm).

Trotz des strukturellen Unterschiedes zum Zwitterion **67** wird von Verbindung **72** eine ähnliche eindimensionale Aggregation vermutet (vergleiche Kapitel 4.4.1). Allerdings können sowohl bei den AFM-Messungen der 10 mM, als auch bei der 1 mM Lösung deutliche Unterschiede zwischen beiden Verbindungen nachgewiesen werden (vergleiche Abbildung 4.4.21). Bei dem Zwitterion **67** wurde bei 10 mM eine vollständige Belegung der Mica-Oberfläche durch stäbchenförmige Strukturen beobachtet. Eine solche eindeutige Zuordnung der Aggregation ist bei Verbindung **72** bei dieser Konzentration deutlich erschwert. So können sehr große Partikel mit einer Höhe von bis zu 80 nm nachgewiesen werden (Abbildung 4.4.30 A). Anhand des korrespondierenden Phasenbildes können diese Strukturen jedoch eindeutig als nichtorganisiertes Material identifiziert werden (siehe Anhang 8.4.1). Dieses Abweichende Verhalten ist durch die Tatsache erklärbar, dass bereits nach wenigen Augenblicken unlösliches Material gebildet wird. Neben diesen Partikeln können jedoch auch schichtartige Ansammlungen mit konstanter Höhe detektiert werden. Diese Strukturen werden durch die Aufnahmen der 1 mM Lösung wesentlich besser wiedergegeben, da in diesem Fall kein ausgefallener Feststoff die Messungen behindert (Abbildung 4.4.30 A). Anhand der Höhenprofile entlang der Linien 1 (schwarz) und 2 (rot) kann eine durchschnittliche Schichthöhe von ca. 1.96 nm ermittelt werden (Abbildung 4.4.30 C). Die auffällige Feinstruktur dieser Schichten deuten hierbei auf eine Ansammlung kleinere Strukturen auf der Oberfläche hin. Um genauere Informationen über die Morphologie dieser Schichtstrukturen zu erhalten wurden zusätzliche SEM-, SHIM- und TEM-Experimente durchgeführt. Bei den SHIM-Messungen handelt es sich um ein **Scanning Helium Ion Microscope** dessen Funktionsweise dem des SEM sehr ähnelt. Abweichend dazu werden jedoch keine Elektronen sondern Helium-Ionen zum Erzeugen der Sekundärstrahlung verwendet. Dies hat den Vorteil, dass der Ionenstrahl feiner justiert werden kann, als ein vergleichbarer Elektronenstrahl der SEM-Technik. In Kombination mit der geringeren Wechselwirkung der Helium-Ionen mit der Oberfläche ermöglicht dies

eine besser Auflösung. Von wesentlichem Vorteil gegenüber der klassischen SEM-Methode ist jedoch, dass keine Beschichtung der Oberfläche mit einer leitenden Schicht benötigt wird. Somit können feine Texturen der Oberfläche wesentlich genauer wiedergegeben werden. Die Ergebnisse der jeweiligen Messungen sind in Abbildung 4.4.31 zusammengefasst.

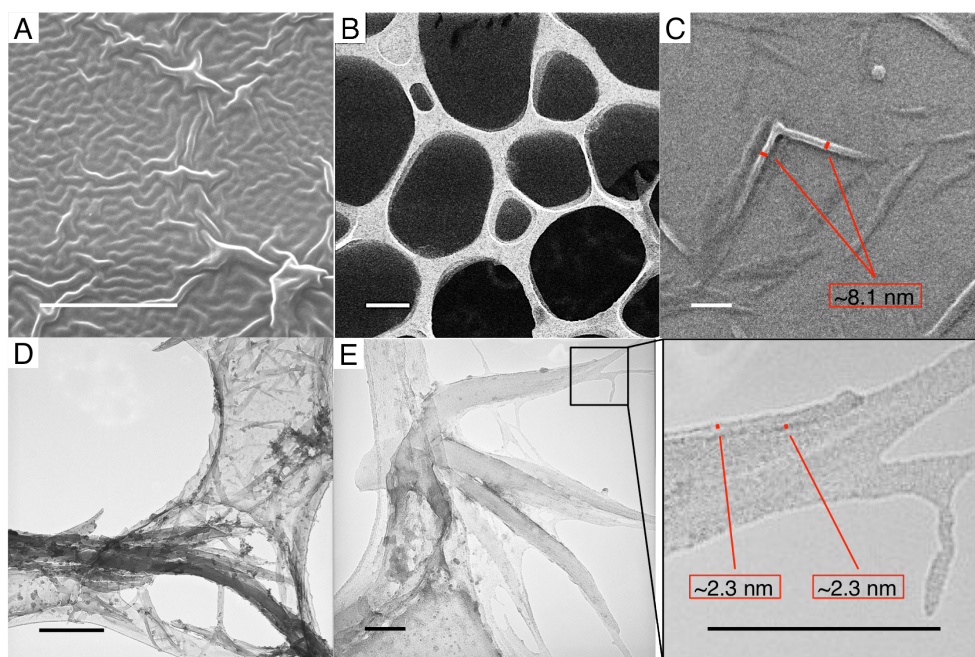


Abb. 4.4.31 Anhand der SEM- (A), SHIM (B, C) und TEM-Aufnahmen (D, E) von Verbindung **72** kann deren bestreben zur Ausbildung sowohl von ein- als auch von zweidimensionalen Strukturen beobachtet werden (Maßstabsbalken: A, B = 1 μm ; C = 50 nm; D = 500 nm, E = 100 nm).

Die Aufnahmen der SEM und SHIM Messungen belegen, dass Verbindung **72** eine starke Tendenz aufweist, zu zweidimensionalen Schichten zu aggregieren. Es können jedoch auch lineare stäbchenförmige Strukturen nachgewiesen werden. Diese liegen allerdings mit ca. 8 nm deutlich über den ermittelten Dimensionen der Dimere und können nur durch mehrere parallel verlaufende Fasern gebildet werden. Diese Überlegung kann durch die TEM-Bilder belegt werden, bei denen flache, langgestreckte Strukturen mit mehreren Mikrometern länge detektierbar sind. Bei genauerer Betrachtung kann bei diesen Aggregaten eine Feinstruktur nachgewiesen werden, die sich aus linearen, unverzweigten Fasern zusammensetzen (Abbildung 4.4.31, E). Diese individuellen Fasern zeichnen sich durch einen durchschnittlichen Durchmesser von ca. 2.3 nm aus. Somit liegen sie in einer ähnlichen Größenordnung wie die anhand von AFM-Messungen ermittelte Dicke der dort nachgewiesenen Schichtstrukturen.

Als Ergebnis der mikroskopischen Messungen kann somit zusammengefasst werden, dass Verbindung **72** analog zu den zuvor beschriebenen Verbindungen **67–71** eine

eindimensionale Aggregation aufweist. Höchstwahrscheinlich wird diese ebenfalls durch π - π -Stapelwechselwirkungen der einzelnen Zwitteriondimere untereinander ermöglicht, die durch zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen untereinander unterstützt werden. Neben dieser stäbchenförmigen Aggregation besitzt das Zwitterion **72** jedoch zusätzlich die Tendenz zweidimensionale Schichtstrukturen auszubilden. Dies könnte in Analogie zu den sterisch anspruchsvolleren Verbindungen **70** und **71** durch zusätzliche laterale Wechselwirkungen verursacht werden. Diese Theorie wurde durch zusätzliche Kraftfeldrechnungen bekräftigt, die zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen zwei eindimensionalen Fasern vorhersagen (Abbildung 4.4.32). Somit wird durch die zusätzliche Methylenfunktion zwischen dem Pyrrol und der peripheren Amidbindung eine Quervernetzung der einzelnen Aggregationsstränge begünstigt.

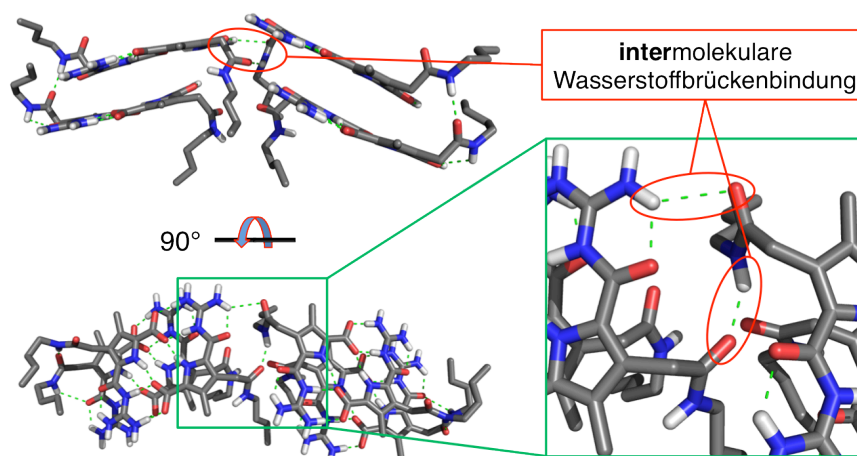


Abb. 4.4.32 Anhand der durch Kraftfeldrechnungen optimierten Struktur eines Oligomers von Verbindung **72** sind die zusätzlichen lateralen **intermolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen ersichtlich, die für die Ausbildung der zweidimensionalen Strukturen verantwortlich sein könnten (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 20000 Iterationsschritte).

Bei den beiden Verbindungen **70** und **71** konnte gezeigt werden, dass zusätzliche laterale Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faseraggregaten zur Ausbildung von größeren Schichtstrukturen führt. Somit könnten diese lateralen, **intermolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen die Bildung der beobachteten Schichtstrukturen begünstigen.

Die Betrachtungen der mikroskopischen Experimente zeigte, dass die monovalenten Zwitterionen **67–72** eindimensionale, faserartigen Strukturen bilden. Diese können je nach Beschaffenheit der peripheren Seitenkette weiter sowohl zu größeren Bündeln als auch zu schichtartigen Strukturen aggregieren.

4.4.5 Mikroskopische Untersuchungen der pH-bedingten Schaltbarkeit der monovalenten Zwitterionen 67–72

Im vorherigen Kapitel wurde das Aggregationsverhalten der Verbindungen **67–72** in ihrer zwitterionischen Form untersucht. Im Folgenden wird die Möglichkeit einer externen Schaltbarkeit dieser Aggregate durch die Variation des pH-Wertes überprüft. Durch die Verwendung des Zwitterions **3** als Bindungsstelle besteht, wie bereits im Kapitel 3.2 erwähnt, sowohl durch die Zugabe von Säure, als auch durch Base die Möglichkeit die Aggregationseigenschaften der monovalenten Verbindungen **67–72** deutlich zu beeinflussen. Wie schematisch in Abbildung 4.4.33 anhand von Verbindung **67** dargestellt, ist die zwitterionische Form des Moleküls lediglich in dem kleinen pH-Bereich von ca. 5–7 existent. Wird zu dieser Form entweder Säure oder Base hinzugegeben, wird die ehemals neutrale Verbindung in ihr korrespondierendes Ion überführt.

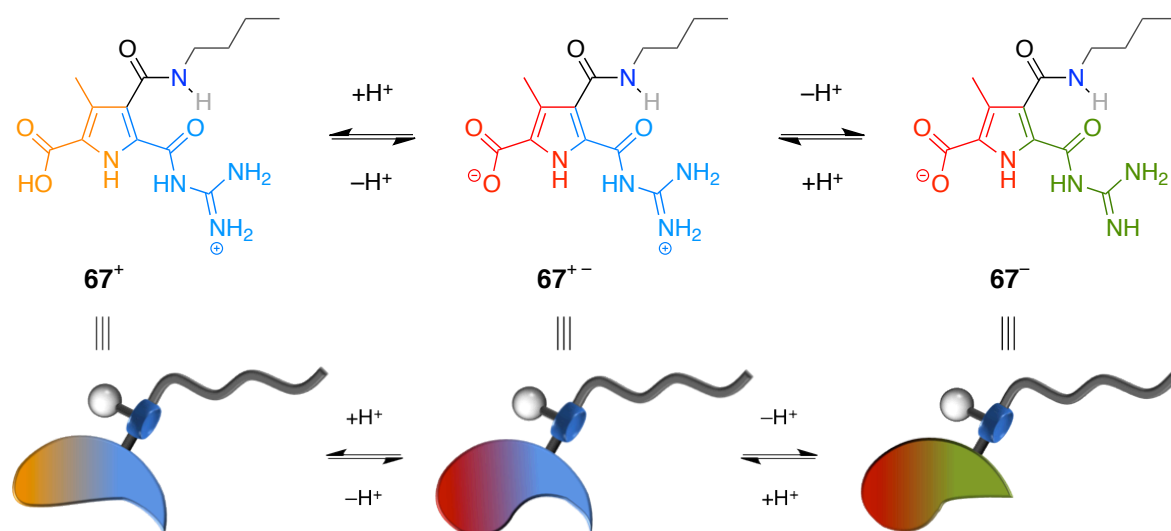


Abb. 4.4.33 Die zwitterionische Form der monovalenten Zwitterionen kann wie exemplarisch anhand von Verbindung **67** demonstriert, sowohl durch die Zugabe von Säure, als auch durch Base in die korrespondierende geladene Version überführt werden.

In ihrer geladenen Form weisen die Bindungsmotive keine Aggregationseigenschaften auf, wodurch die jeweiligen Dimere dissoziieren. Des Weiteren entsprechen sowohl die kationische, als auch die anionische Version der Moleküle dem strukturellen Aufbau von Amphiphilen und sollten folglich für diese Substanzklasse charakteristische Strukturen bilden.^[13,14] Hierbei können je nach Packungsparameter der Moleküle Micellen, Vesikel, Nanoröhrchen oder zweidimensionale Schichtstrukturen gebildet werden. Prinzipiell resultiert wie in Abbildung 4.4.34 dargestellt ein kegelförmiger Packungsparameter in der Ausbildung von sphärischen Strukturen. Nimmt der Packungsparameter dagegen eher eine zylindrische Form an, wird der Biegungsradius der sphärischen

Aggregate deutlich vergrößert, bis schließlich zweidimensionale Schichtstrukturen entstehen.

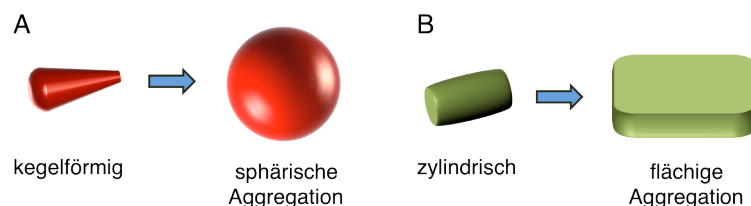


Abb. 4.4.34 Bei Amphiphilen bestimmt der jeweilige Packungsparameter welche Form die resultierende Aggregation annimmt. Bei kegelförmigen Molekülen werden sphärische Partikel bevorzugt, während zylindrische in der Ausbildung von einer flächigen Aggregation resultieren.

Da bei den hier vorgestellten, monovalenten Verbindungen **67–72** hauptsächlich Unterschiede bezüglich der räumlichen Ausdehnung der peripheren Seitenketten vorliegen, sollten sich auch die gebildeten Aggregate der jeweiligen ionischen Version deutlich unterscheiden. Somit soll im Folgenden der Einfluss der jeweiligen peripheren Seitenkette auf das Aggregationsverhalten der ionischen Versionen der Verbindungen **67–72** untersucht werden. Hierzu wurde zu je einer 10 mM und einer 1 mM Lösung der jeweiligen Verbindungen in DMSO ein Äquivalent Säure bzw. Base gegeben. Hierbei stellte sich jedoch heraus, dass die deprotonierten und somit anionischen Versionen der Moleküle nicht in DMSO löslich sind. Folglich konnte deren Aggregationsverhalten in DMSO nicht analysiert werden.

Die kationische Form der Moleküle ist dagegen in DMSO sehr gut löslich. Folglich werden im Folgenden lediglich die kationischen Versionen der Moleküle **67–72** bezüglich ihrer Aggregation in DMSO untersucht.

4.4.5.1 Mikroskopische Analyse der protonierten Version von Verbindung **67·H⁺**

Zunächst wurde die Schaltbarkeit durch die Zugabe von Säure an Verbindung **67** überprüft. Im Vorherigen Kapitel 4.4.4 konnte gezeigt werden, dass in der zwitterionischen Form eine eindimensionale Aggregation hin zu stäbchenförmigen Strukturen vorliegt. Der aggregative Zusammenhalt dieser Strukturen erfolgt über π - π -Stapelwechselwirkungen der einzelnen Zwitterionidimere, die durch zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen unterstützt werden. Eine solche Aggregation kann in der kationischen Version der Moleküle nicht ermöglicht werden, da keine Dimerisierung der Moleküle vorliegt. Vielmehr wird eine für amphiphile Verbindungen typische Aggregation erwartet. Zur Überprüfung dieser Theorie wurden von

je einer 10 mM und einer 1 mM Lösung der Verbindung $67\cdot\text{H}^+$ AFM-Messungen durchgeführt. Die Vorgehensweise hierzu war identisch zu den Messungen der zwitterionischen Messungen des vorherigen Kapitels 4.4.4 (Abbildung 4.4.35).

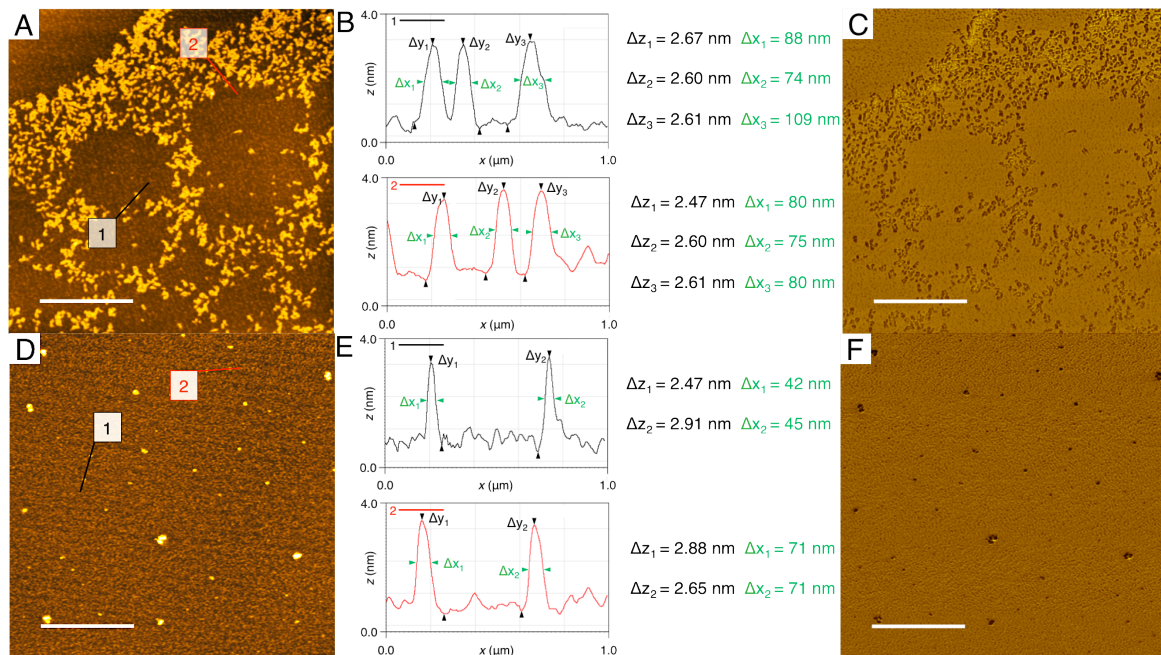


Abb. 4.4.35 Anhand der AFM-Höhen- (A, D) und Phasen-Aufnahmen (C, F) und den jeweiligen korrespondierenden Höhenprofilen (B, E) einer 10 mM (A–C) und einer 1 mM (D–F) Lösung des protonierten Zwitterions $67\cdot\text{H}^+$ kann die Bildung von Vesikel bewiesen werden (Maßstabsbalken = 2 μm ; Z-Farbskala: A = 6.8 nm; D = 6.6 nm).

Die AFM-Aufnahmen zeigen in beiden Fällen sphärische Partikel, die bei der 10 mM Lösung wesentlich häufiger vertreten sind. Anhand der jeweiligen Höhenprofile entlang der Linien 1 (schwarz) und 2 (rot) wird ersichtlich, dass die durchschnittlichen Höhen mit 2.60 nm bei der 10 mM Lösung und 2.72 nm der 1 mM Lösung nahezu identisch sind. Auch die ermittelten Durchmesser ähneln sich mit ca. 80 nm (10 mM) und 60 (1 mM) sehr. Anhand der korrespondierenden Phasenbilder können die detektierten Partikel eindeutig Lösemittel gefüllten Vesikeln zugeordnet werden. Dies lässt sich wie in Abbildung 4.4.36 demonstriert anhand des charakteristischen Farbverlaufes des Phasenbildes erkennen. Bei einem Querschnitt durch ein Vesikel wird ersichtlich, dass keine kontinuierliche Verteilung der Materie entlang der z-Achse vorliegt. Somit erfährt ein entlang der z-Achse ausgeübter Druck unterschiedlich starken Widerstand, je nachdem an welcher Position des Vesikels dieser ausgeübt wird. Wie bereits erwähnt korreliert die Tapping-Phase des Cantilevers im intermittierenden Modus direkt mit der Härte der untersuchten Oberfläche. Dies erklärt warum Vesikel nicht eine konstante Tapping-Phase aufweisen, da an den Übergängen der Vesikel ausschließlich Material ohne Lösemiteleinschlüsse vorliegt.

Somit kann bei den Phasenbildern von mit Lösemittel gefüllten oder hohlen Partikeln ein Halo um die Partikel registriert werden.

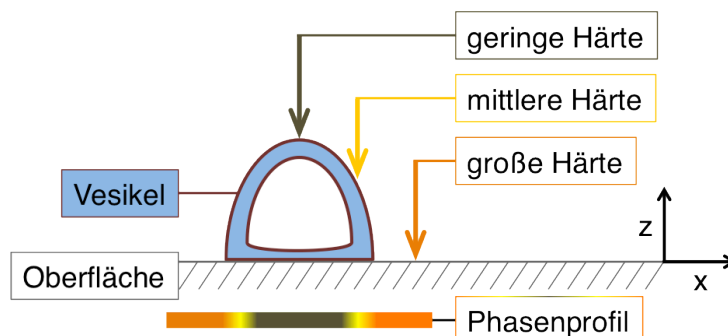


Abb. 4.4.36 Aufgrund der unterschiedlichen Materialverteilung entlang der z-Achse weisen Vesikel an den jeweiligen Positionen unterschiedliche Härtegrade auf. Diese können anhand der korrespondierenden Phase eindeutig zugeordnet werden, wodurch das charakteristische Phasenverhalten von Vesikeln bei AFM-Aufnahmen verursacht wird.

Bei dem Vergleich der beiden untersuchten Konzentrationen wird deutlich, dass der einzig zu beobachtende Unterschied in der Anzahl der detektierten Vesikel besteht. Die gemessenen Vesikelhöhen deuten auf einen bimolekularen Wandaufbau hin, wie er bei Amphiphilen mit ähnlichem Packungsparameter zu erwarten ist.

Um zu beweisen, dass der externe Schaltprozess von einer eindimensionalen Aggregation hin zu vesikulären Strukturen reversibel ist, wurde zu der protonierten Version von Verbindung **67**•H⁺ eine äquimolare Menge an Base zugegeben. Hierdurch wurde der zwitterionische Charakter der Verbindungen zurückgehalten, was in der erneuten Ausbildung der stäbchenförmigen Aggregation resultieren sollte. Zur Überprüfung dieser Theorie wurden bei dem jeweiligen Schritt dieses Schaltprozesses AFM-Aufnahmen durchgeführt. Der vollständige Schaltprozess ist in Abbildung 4.4.37 zusammengefasst.

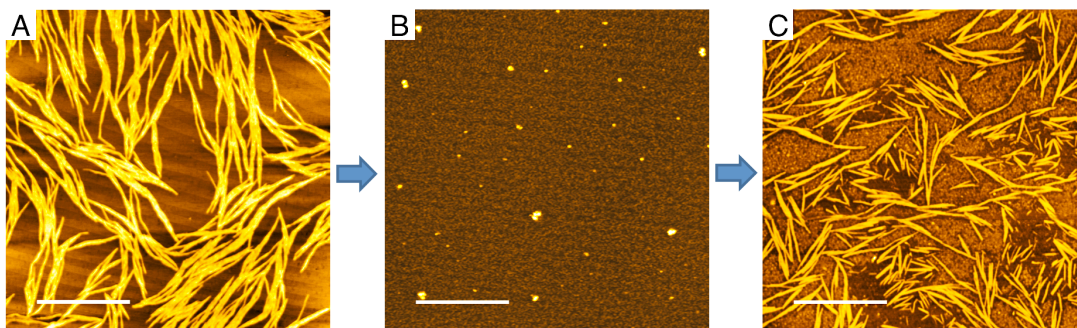


Abb. 4.4.37 Durch die Zugabe von einem äquivalent Säure zu der zwitterionischen Version von **67** kann eine Transformation der stäbchenförmigen Strukturen (A) hin zu Vesikeln (B) erzwungen werden. Dieser Schaltprozesses ist reversibel, da eine erneute Zugabe einer äquivalenten Menge an Base (C) die zwitterionische Form regeneriert, wodurch die eindimensionale Aggregation erneut nachgewiesen werden kann (Maßstabsbalken = 2 µm; Z-Farbskala: A = 1.4 nm; B = 6.6 nm; C = 3.6 nm).

Nach der Rückgewinnung des zwitterionischen Charakters kann eindeutig die erneute Bildung der eindimensionalen Stäbchenstruktur nachgewiesen werden. Somit konnte die Reversibilität des externen Schaltprozesses zwischen Stäbchen und vesikulären Strukturen eindeutig anhand der AFM-Experimente bewiesen werden. Aufgrund der steigenden Salzkonzentrationen kann die Reproduzierbarkeit dieses Prozesses durch AMF-Messungen nur binnen eines Zyklus ermittelt werden, da andernfalls die steigende Salzkonzentration die Messungen zunehmend verfälscht. (Vergleiche Abbildung 4.4.37 C).

4.4.5.2 Mikroskopische Analyse der protonierten Version von Verbindung 68/69·H⁺

Da die strukturellen Unterschiede zwischen den Verbindungen **67**·H⁺ und **68**·H⁺ bzw. **69**·H⁺ hauptsächlich in dem Vorhandensein eines chiralen Zentrums liegen, sollten analog zu der zwitterionischen Form auch die gebildeten Aggregate der protonierten Spezies nahezu identisch sein. Zur Überprüfung dieser Theorie wurden zu **67**·H⁺ analoge AFM-Messungen von den beiden chiralen Analoga **68**·H⁺ und **69**·H⁺ angefertigt (Abbildung 4.4.38).

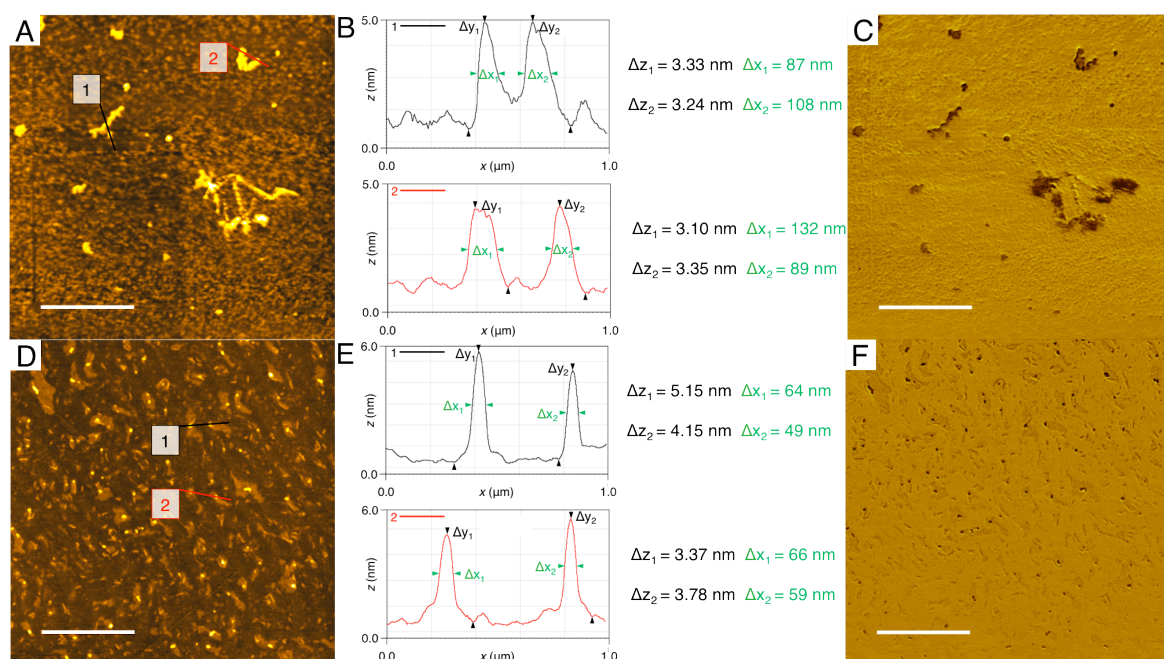


Abb. 4.4.38 Anhand der AFM-Höhen- (A, D) und Phasen-Aufnahmen (C, F) und den korrespondierenden Höhenprofilen (B, E) einer 10 mM (A–C) und einer 1 mM (D–F) Lösung des protonierten Zwitterions **68**·H⁺ können die Entstehung von Nano-Röhren und Vesikeln nachgewiesen werden. Die Aufnahmen des anderen Enantiomer **69**·H⁺ ergaben identische Aufnahmen (Maßstabsbalken = 2 μm; Z-Farbskala: A, D = 6.5 nm).

Bei den 10 mM Lösungen der Verbindungen **68**·H⁺ bzw. **69**·H⁺ können abweichend zu den Messungen der Verbindung **67**·H⁺ röhrenartige Strukturen mit einer

durchschnittlichen Höhe von 3.30 nm nachgewiesen werden (Abbildung 4.4.35). Diese Partikel weisen einen Durchmesser von ca. 80–130 nm auf, wobei anhand des korrespondierenden Phasenbildes eindeutig eine mit Lösemittel gefüllte Morphologie nachgewiesen wurde. Im Vergleich hierzu sind bei den 1 mM Lösungen wie erwartet vesikuläre Strukturen zu sehen (Abbildung 4.4.35 D). Die Höhenprofile entlang der abgebildeten Linien 1 (schwarz) und 2 (rot) belegen, dass diese Vesikel eine durchschnittlichen Höhe von 3.68 nm und einem Durchmesser von ca. 60 nm aufweisen. Somit liegen die nachgewiesenen Vesikel in der gleichen räumlichen Ausdehnung wie bei der Verbindung $67\cdot\text{H}^+$ (Höhe 2.60–2.72 nm; Breite 60–80 nm). Die leicht abweichende Höhe der Strukturen kann durch die abweichenden Längen der peripheren Seitenketten erklärt werden. Somit kann in Analogie zum Molekül $67\cdot\text{H}^+$ eine bimolekulare Wandstärke vermutet werden. Eine ähnliche Dimensionen der Höhe von 3.30 nm und Breite von 80–130 nm der Röhrchen legen die Vermutung nahe, dass es sich bei diesen Strukturen um fusionierte oder röhrenartige Vesikel handelt. Für eine genauere Differenzierung dieser Überlegung wurden mit der 10 mM Lösung zusätzliche TEM-Experimente durchgeführt (Abbildung 4.4.39).

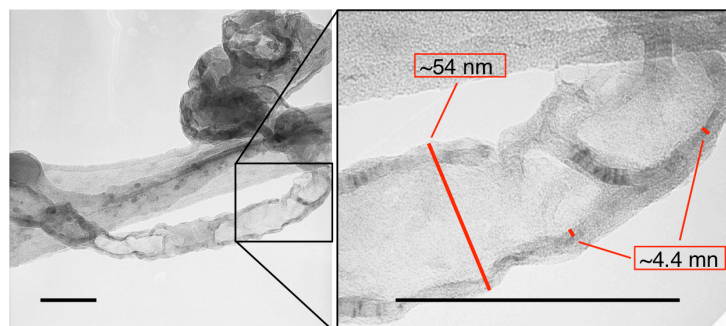


Abb. 4.4.39 Die Bilder der TEM-Messung von Verbindung $68\cdot\text{H}^+$ belegen die Bildung von röhrenartigen Strukturen (Maßstabsbalken = 100 nm).

Anhand dieser TEM-Aufnahmen kann eindeutig die röhrenartige Natur der gebildeten Strukturen bewiesen werden. Die Abmessungen der Wandstärke und des Durchmessers liegen hierbei in sehr guter Übereinstimmung mit den Daten der AFM-Messungen. Somit konnte eindeutig des Vorhandenseins von langgestreckten Vesikeln bewiesen werden.

Eine Erklärung des unterschiedlichen Aggregationsverhaltens der Verbindungen $67\cdot\text{H}^+$ und $68\cdot\text{H}^+$ bzw. $69\cdot\text{H}^+$ bei einer 10 mM Lösung kann hierbei nur durch die unterschiedlichen Seitenketten erklärt werden. Diese sind bei $68/69\cdot\text{H}^+$ um eine Methyleneinheit länger (Pentyl→Butyl), wodurch die daraus folgend veränderten Packungsparameter den entscheidenden Unterschied auszumachen scheinen. Auch bei einer Erhöhung der Konzentration konnte bei 67 keine Nano-Röhrchen detektiert werden.

Statt dessen wurde eine vollständige Belegung der Oberfläche mit vesikulären Strukturen erzielt.

4.4.5.3 Mikroskopische Analyse der protonierten Version von Verbindung $70\cdot\text{H}^+$

Bei dem Zwitterion **70** konnte aufgrund des gesteigerten sterischen Anspruches der peripheren Seitenkette ein stabilisierender Effekt innerhalb der eindimensionalen Aggregation im Vergleich zur Verbindung **67** beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung dieses Sachverhaltes bestand in stärker ausgeprägten, lateralen van-der-Waals-Wechselwirkungen der peripheren Seitenketten. In der protonierten Version $70\cdot\text{H}^+$ erhalten solche Effekte eine untergeordnete Rolle da hierbei die unterschiedlichen Packungsparameter der Moleküle von größerer Bedeutung sind. Um den Einfluss der räumlichen Ausdehnung der peripheren Seitenkette auf die Aggregation zu ermitteln wurden von der Verbindung $70\cdot\text{H}^+$ AFM-Messungen angefertigt. Um einen direkten Vergleich zu ermöglichen, wurde eine identische präparative Vorgehensweise zu der Verbindung $67\cdot\text{H}^+$ gewählt (vergleiche Kapitel 4.4.5.1). Die AFM-Aufnahmen einer 10 mM und eine 1 mM Lösung von dem Kation $70\cdot\text{H}^+$ sind in Abbildung 4.4.40 abgebildet.

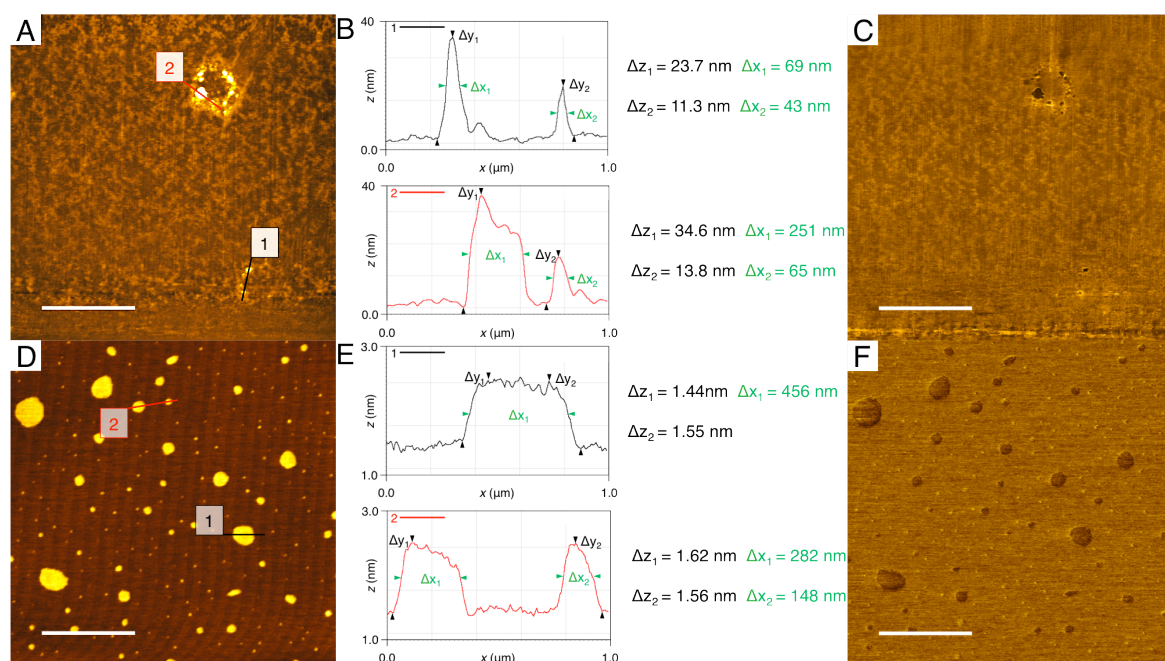


Abb. 4.4.40 Anhand der AFM-Höhen- (A, D), Phasen-Aufnahmen (C, F) und den korrespondierenden Höhenprofilen (B, D) einer 10 mM (A–C) und einer 1 mM (D–F) Lösung des Moleküls $70\cdot\text{H}^+$ kann der sterische Einfluss der peripheren Seitenkette auf die Aggregation des Kations $67\cdot\text{H}^+$ beobachtet werden (Maßstabsbalken = 2 μm ; Z-Farbskala: A = 37.3 nm; D = 2.6 nm).

Die Messungen der 10 mM Lösung ergaben unterschiedlich große Partikel mit abweichender Morphologie. Einerseits wurden überdurchschnittlich große Vesikel mit einer Höhe von 11–23 nm und einem Durchmesser von ca. 60 nm eindeutig durch ihr charakteristisches Phasenprofil identifiziert (Abbildung 4.4.40 A–C). Parallel zu diesen Vesikeln sind jedoch auch wesentlich größere Strukturen mit einer Höhe >30 nm und einem Durchmesser von >200 nm nachweisbar. Diese verfügen über eine homogene Dichte wodurch eine hohle bzw. mit Lösemittel gefüllte Morphologie ausgeschlossen werden kann. Vielmehr scheint es sich hierbei um eine Ansammlung von Verbindung **70**•H⁺ ohne geordnete Aggregation zu handeln. Diese Vermutung wird weitergehend durch die Aufnahmen einer 1 mM Lösung gestützt, bei welcher lediglich gleichmäßige Schichtstrukturen nachweisbar sind (Abbildung 4.4.40 E). Die entlang der eingezeichneten Linien 1 (schwarz) und 2 (rot) angegebenen Profile ergeben eine Höhe von 1.54 nm, was auf eine bimolekulare Schicht des Amphiphils **70**•H⁺ hindeutet (Abbildung 4.4.40 E). Bei diesen zweidimensionalen Strukturen könnte es sich um Vesikel handeln, die durch die Probenpräparation kollabiert sind. Bei einem erwarteten bimolekularen Wandaufbau der Vesikel müsste die Schichtdicke jedoch in etwa die doppelte Höhe aufweisen, da sie aus vier Lagen der Verbindung **70**•H⁺ bestehen müsste. Da sich die beiden Verbindungen **70**•H⁺ und **67**•H⁺ jedoch lediglich durch die räumliche Ausdehnung der peripheren Seitenketten unterscheiden, sollte eine ähnliche Aggregation erwartet werden. Bei einem Vergleich der Molekülgeometrie zwischen **67**•H⁺ und **70**•H⁺ in Abbildung 4.4.41 wird deutlich, dass bei letzterem der kegelförmige Packungsparameter weniger stark ausgeprägt ist. Somit würde lediglich eine geringere Krümmung der entstehenden Vesikel erwartet werden.

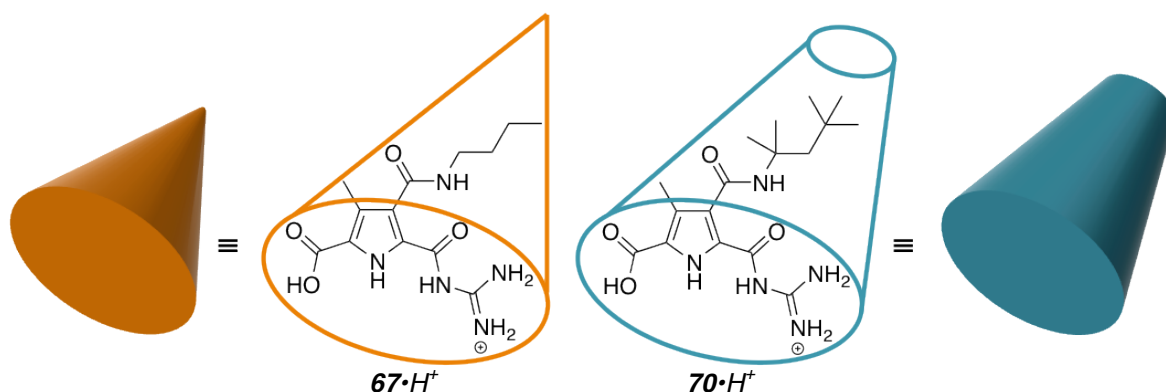


Abb. 4.4.41 Durch die unterschiedlichen Packungsparameter der Verbindungen **67**•H⁺ und **70**•H⁺ können die jeweiligen Aggregate begründet werden.

Durch die jeweiligen Packungsparameter entstehen Vesikel mit unterschiedlichen Durchmessern. Im Falle von Verbindung **70**•H⁺ könnte hierbei eine kritische Größe der

Partikel überschritten werden, wodurch ihre Stabilität nicht ausreicht um die Probenpräparation zu überstehen. Somit würden kollabierte Vesikel auf der Oberfläche entstehen. Die bimolekularen Schichten können durch die Optimierung der Molekül-Oberflächen-Wechselwirkung hervorgerufen werden, die stärker ausgeprägt sind, als bei potentiellen Molekül-Molekül-Kontakte von tetrameren Schichtstrukturen.

4.4.5.4 Mikroskopische Analyse der protonierten Version von Verbindung $71\cdot\text{H}^+$

Die Ergebnisse der Verbindung $70\cdot\text{H}^+$ konnten weitergehend durch das Amphiphil $71\cdot\text{H}^+$ bestätigt werden. Dieses verfügt mit Diisopropylanilin über eine bedeutend größere periphere Seitenkette als $70\cdot\text{H}^+$. Um den Einfluss dieser Peripherie zu verdeutlichen, wurden analoge AFM-Messungen angefertigt, deren Ergebnisse in Abbildung 4.4.42 zusammengefasst sind.

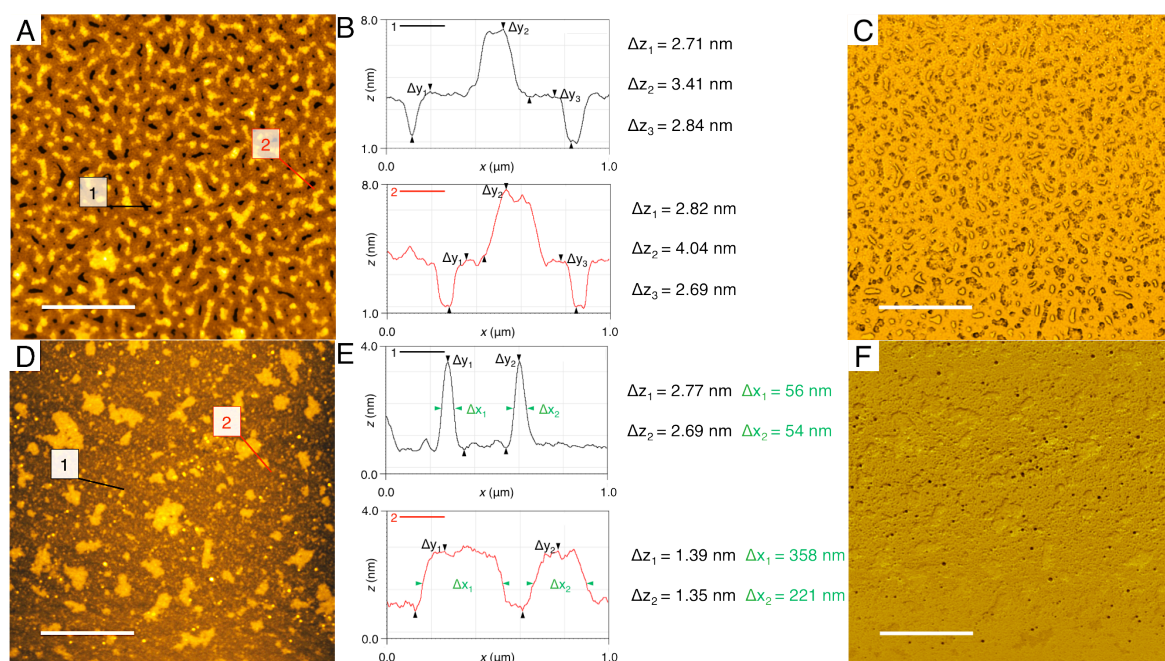


Abb. 4.4.42 Anhand der AFM-Höhen- (A, D) und Phasen-Aufnahmen (C, F) und den korrespondierenden Höhenprofilen (B, E) einer 10 mM (A–C) und einer 1 mM (D–F) Lösung des protonierten Zwitterions $71\cdot\text{H}^+$ kann die bevorzugte Ausbildung von Schichtstrukturen beobachtet werden (Maßstabsbalken = 2 μm; Z-Farbskala: A = 10.5 nm; D = 7.4 nm).

Die räumliche Ausdehnung der peripheren Funktionalität von Verbindung $71\cdot\text{H}^+$ liegt in einer ähnlichen Dimension wie der Rest des Moleküls. Aufgrund des daraus resultierenden zylindrischen Packungsparameters des Amphiphils ist eine ausgeprägte Tendenz zur Ausbildung von zweidimensionalen Schichten zu erwarten. Eben solche Strukturen konnten durch die AFM-Messungen sowohl einer 10 mM als auch einer 1 mM

Lösung bestätigt werden. Im erstgenannten Fall ist eine nahezu vollständige Belegung der Oberfläche durch eine mehrlagige Schichtstruktur mit einer Schichtdicke von ca. 2.8–3.4 nm nachweisbar (Abbildung 4.4.42 A–C). Bei den Messungen der 1 mM Lösung sind dagegen lediglich Schichten mit einer Höhe von 1.38 nm detektierbar. Somit entsprechen die Schichten der 10 mM Lösung in etwa dem zwei- bzw. dreifachen der Schichthöhen der 1 mM Lösung (Vergleiche Abbildung 4.4.33, E2). Parallel zu diesen Schichtstrukturen können ebenfalls vesikuläre Aggregate mit einer durchschnittlichen Höhe von 2.73 nm und einer Breite von ca. 55 nm detektiert werden. Allerdings ist deren Anzahl im Vergleich zu den Schichtstrukturen deutlich geringer, woraus eine niedrigere Stabilität dieser Strukturen impliziert wird. Somit konnte durch eine weitere Ausdehnung der peripheren Seitenkette bei Verbindung **71**•H⁺ im Vergleich zu **70**•H⁺ die Bildung von zweidimensionalen Schichtstrukturen bewiesen werden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Packungsparameter von **71**•H⁺ nahezu vollständig zylindrisch sind, was bekanntermaßen die Ausbildung von Schichtstrukturen begünstigt.^[13,14]

4.4.5.5 Mikroskopische Analyse der protonierten Version von Verbindung **72**•H⁺

Da Verbindung **72**•H⁺ nahezu analoge Dimensionen wie das Amphiphil **67**•H⁺ aufweist, kann eine nahezu identische Aggregation vermutet werden. Um diese Theorie zu überprüfen wurden zu **67**•H⁺ analoge AFM-Messungen von dem Kation **72**•H⁺ durchgeführt (Abbildung 4.4.43).

Die AFM-Messung der 10 mM Lösung von Verbindung **72**•H⁺ ergeben Vesikel mit einer durchschnittlichen Höhe von 1.9 nm und einem Durchmesser von ca. 87 nm (Abbildung 4.4.43 A–C). Diese Dimensionen liegen somit in einer ähnlichen Größenordnung wie bei Verbindung **67**•H⁺ (Höhe = 2.65 nm; Breite = 73 nm). Die geringere Höhe kann durch die größere Flexibilität zwischen der peripheren Amidbindung und dem Pyrrolrest bei Verbindung **72**•H⁺ erklärt werden. Diese wird durch die zusätzliche Methylenfunktion zwischen beiden Funktionalitäten verursacht.

Deutliche Unterschiede können jedoch bei den Messungen der 1 mM Lösungen registriert werden. So existieren bei der Verbindung **72**•H⁺ neben den Vesikeln deutlich kleinere Strukturen. Unter Berücksichtigung der im Kapitel 4.4.4.1 erläuterten Tipverbreiterung deutet eine durchschnittliche Höhe von 0.69 nm und eine Breite ca. 28 nm dieser Partikel darauf hin, dass es sich hierbei um Mizellen handelt.

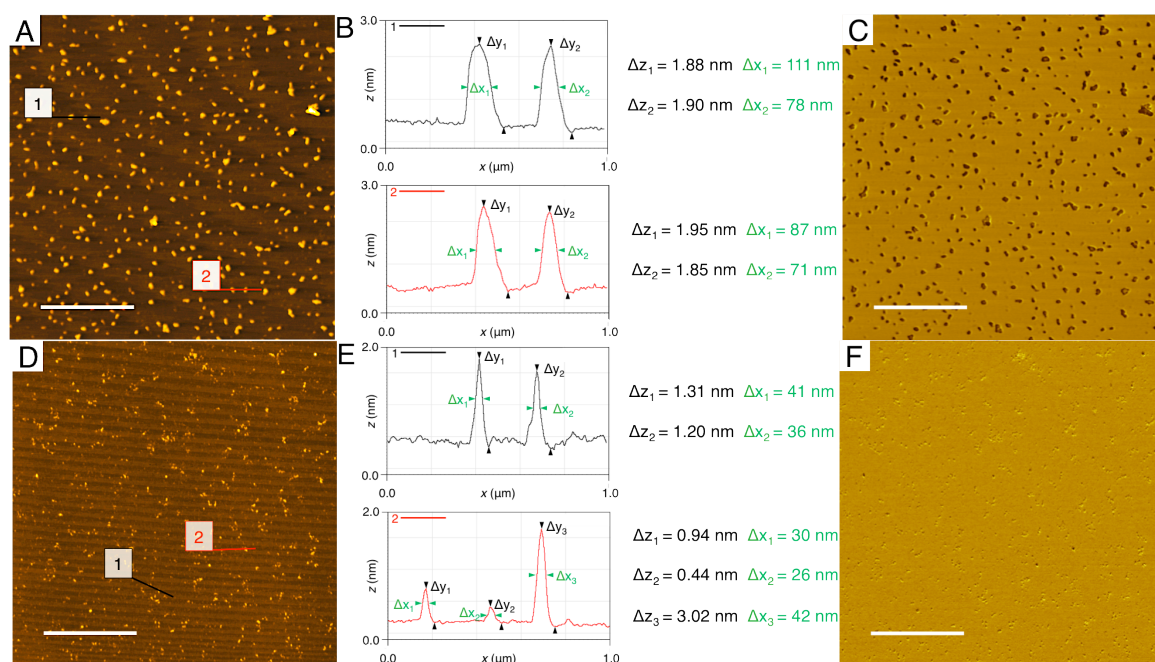


Abb. 4.4.43 Die AFM-Höhen- (A, D), Phasen-Aufnahmen (C, F) und die korrespondierenden Höhenprofilen (B, D) einer 10 mM (A–C) und einer 1 mM (D–F) Lösung des protonierten Zwitterions $72\cdot\text{H}^+$ belegen deren nahezu identische Aggregation zur Verbindung $67\cdot\text{H}^+$ (Maßstabsbalken = 2 μm ; Z-Farbskala: A = 8.5 nm; D = 3.6 nm).

Somit kann anhand der Verbindung **72** neben der eindimensionalen Aggregation der zwitterionischen Form auch ein konzentrationsabhängiger Aggregationswechsel von Mizellen hin zu Vesikeln beobachtet werden.

Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass eine reversible Schaltbarkeit der Verbindungen **67–72** durch die Veränderung der pH-Werte möglich ist. Hierbei kann zwischen einer linearen Struktur der Zwitterionen und unterschiedlichen Aggregationsformen der Amphiphile $67\cdot\text{H}^+$ – $72\cdot\text{H}^+$ geschaltet werden. Es zeigte sich des Weiteren, dass der Einfluss der peripheren Seitenkette, neben der zwitterionischen auch die protonierte Form stark beeinflusst. So kann eine Veränderung des sterischen Anspruchs dieser Funktionalität direkt mit den Packungsparametern in Verbindung gebracht werden.

Im diesem Kapitel wurde anhand von monovalenten Systemen deren Aggregationsverhalten in Lösung untersucht. Bei den Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination des Zwitterions mit einer zusätzlichen sekundären Amidfunktion in der Pyrrolperipherie eine eindimensionale Aggregation ermöglicht wird. Der strukturelle Zusammenhalt der gebildeten faserartigen Oligomere wird hierbei durch π - π -Stapelwechselwirkungen der einzelnen Zwitteriondimere und zusätzlichen intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den peripheren Amidbindungen ermöglicht. Anhand von spektroskopischen Untersuchungen konnte weiterhin ermittelt

werden, dass die periphere Amidbindung zwei unterschiedliche Orientierungen bezüglich der Pyrrolebene einnehmen kann. Innerhalb der oligomeren Aggregation bei höheren Konzentrationen liegt eine senkrechte Stellung der Amidbindung zur Pyrrolebene vor. Hierdurch werden die **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren ermöglicht. In diesem Fall ist die elektronische Struktur der zwitterionischen Bindungsstelle identisch mit dem klassischen Zwitterion **3**. Durch eine Verdünnung wird jedoch eine Deaggregation der größeren Oligomere zu den isolierten Dimeren ausgelöst. Hierbei nimmt die periphere Amidbindung eine parallele Orientierung bezüglich der Pyrrolebene ein, wodurch eine **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dieser Amidfunktion und dem Carbonylsauerstoffatom der Guanidinio-Einheit ermöglicht wird. Dies kann anhand einer Rotverschiebung der UV-Absorptionsmaxima im Vergleich zum klassischen Zwitterion **3** detektiert werden.

Weiterhin weisen die monovalenten Verbindungen eine eindimensionale Aggregation auf, die durch π - π -Wechselwirkungen der einzelnen Zwitteriondimere untereinander ermöglicht werden. Hierbei sind jedoch die peripheren Amidbindungen essenziell, da sie durch **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen die Aggregation stabilisieren. Durch die peripheren Seitenketten wird daraufhin durch laterale Wechselwirkungen eine weitere Aggregation der einzelnen Stäbchen zu größeren Faserverbänden ausgelöst. Hierbei stellte sich heraus, dass ein vergrößerter sterischer Anspruch dieser peripheren Seitenketten die laterale Aggregation begünstigt. Treten hierbei zusätzliche Wechselwirkungen wie π - π -Stapeleffekte auf, kann sogar die Ausbildung von schichtartigen Strukturen detektiert werden.

Abschließend konnte anhand der Protonierung des Bindungsmotives bewiesen werden, dass durch die Veränderung der pH-Werte die Aggregation der monovalenten Verbindungen wesentlich beeinflusst werden kann. So wird durch die Zugabe von Protonen zu den Zwitterionen ein amphiphiler Charakter bei den Molekülen induziert. Dies wird durch die Ausbildung von Vesikeln erkennbar, was einer Aggregation entspricht, die typisch für Amphiphile ist. Auch in der kationischen Form erhält der sterische Anspruch der peripheren Seitenkette eine entscheidende Rolle, da durch diese die jeweiligen Packungsparameter wesentlich beeinflusst werden. So kann bei kleinen Alkylketten ein kegelförmiger Packungsparameter anhand von relativ kleinen Vesikeln erkannt werden. Steigt die räumliche Ausdehnung dieser Seitenketten jedoch, wird ein zylindrischer Packungsparameter generiert. Hierdurch werden einerseits größere Vesikel erzeugt, bis schließlich ab einer kritischen Größe auch die Ausbildung von Schichtstrukturen beobachtbar wird.

Somit besteht durch diverse externe Einflüsse die Möglichkeit zwischen isolierten Dimeren, faserähnlichen Strukturen, Micellen, Vesikeln, Nanoröhrchen und sogar Schichtstrukturen zu variieren. Aufgrund dieser Vielzahl an Variationsmöglichkeiten verfügen die monovalenten Zwitterionen **67–72** über ein breites Spektrum an Aggregationsmöglichkeiten.

4.5 Untersuchungen von aliphatischen, divalenten Zwitterionen

Nachdem sowohl die unterschiedlichen Aggregationsformen, als auch die Rolle der peripheren Amidbindung bei den monovalenten Zwitterionen ermittelt werden konnten, soll im Folgenden das Model zu sogenannten divalenten Systemen ausgeweitet werden. Diese zeichnen sich, in Analogie zu den monovalenten Verbindungen, durch zwei Bindungsstellen pro Molekül aus die ebenfalls auf dem Zwitterion **3** basieren. Durch dieses Design besteht theoretisch die Möglichkeit, wie schematisch in Abbildung 4.5.1 dargestellt, dass zwei unterschiedliche Aggregationsarten ausgebildet werden. Einerseits können cyclische Systeme entstehen, die je nach Länge und Eigenschaften der verbindenden Einheit entweder **intra**- oder **intermolekular** aggregieren.

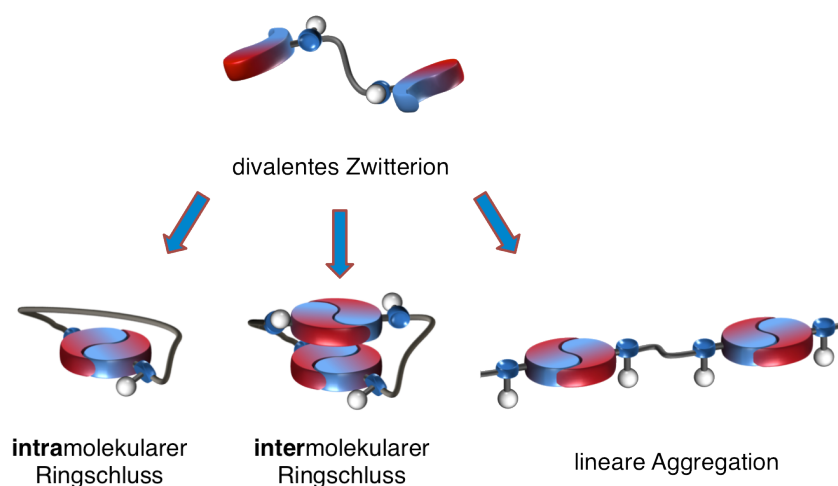


Abb. 4.5.1 Divalente Systeme können wie im Kapitel 3.1 beschreiben auf zwei unterschiedliche Arten aggregieren. Einerseits können cyclische Systeme gebildet werden, andererseits besteht die Möglichkeit einer linearen Aggregation.

Andererseits können divalente Systeme auch zu linearen Oligomeren aggregieren. Entscheidend bei den unterschiedlichen Aggregationsformen ist, dass ein konzentrationsabhängiges Gleichgewicht zwischen der cyclischen und der offenen Version besteht. Somit wird die Aggregation von divalenten Systemen durch das Ring-Ketten-Modell beschrieben, welches in Kapitel 3.1.3 näher erläutert wurde. In Analogie zu der eindimensionalen Aggregation der monovalenten Verbindungen soll des Weiteren untersucht werden, ob bei den divalenten Systemen analoge zweidimensionale Strukturen gebildet werden.

Abschließend soll die Möglichkeit der pH-induzierten Beeinflussung der supramolekularen Aggregation durch die Zugabe von Säure oder Base untersucht werden. Wie anhand des Schemas in Abbildung 4.5.2 dargestellt kann ein divalentes Zwitterion

sowohl durch die Zugabe von Säure als auch von Base in die jeweilige diionische Version überführt werden.

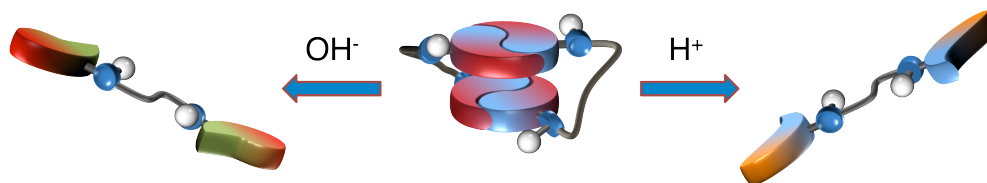


Abb. 4.5.2 Analog zu den einfach funktionalisierten Verbindungen kann durch die Variation der pH-Werte eine Transformation der divalenten zwitterionischen Systeme hin zu Bolaamphiphilen erzwungen werden.

Hierdurch entsteht aus den zuvor insgesamt neutralen Verbindungen eine Molekülgeometrie, die an den jeweiligen Enden eine Ladung aufweist. Somit werden strukturell Bolaamphiphile erzeugt, die analog zu den klassischen Amphiphilen ein breites Spektrum an unterschiedlichen Aggregationsmöglichkeiten haben.^[13,14] Im Rahmen der Untersuchungen hinsichtlich der unterschiedlichen Aggregationsformen soll auch der Einfluss der unterschiedlichen Längen der verbindenden Einheit zwischen den Bindungsmotiven ermittelt werden.

4.5.1 Design und Entwicklung der aliphatischen, divalenten Zwitterionen

Die divalenten Systeme zeichnen sich durch eine verbrückende Einheit zwischen zwei Bindungsmotiven aus. In Kapitel 4.1 wurde eine retrosynthetische Methode entwickelt, bei der ausgehend von der Pyrrolsäure **50** eine einfach durchzuführende Funktionalisierung der Zwitterionen ermöglicht wird. Dieser retrosynthetische Ansatz kann folglich auch bei den divalenten Systemen angewendet werden, indem der Grundbaustein **50** mit Diaminen umgesetzt wird. Hierbei stellt Ethylendiamin die kürzest mögliche Einheit dar, um ein solches divalentes System zu ermöglichen.

Bei dem daraus resultierenden Molekül **43** (Abbildung 4.5.3) sollte aus geometrischen Gründen die Bildung eines **intramolekularen** Ringes nicht möglich sein. Somit können nur höher geordnete cyclische Systeme wie Di- oder Trimere die kleinst möglichen Einheiten darstellen. Die Fragestellung dieses Kapitels beschäftigt sich hierbei mit der Mindestlänge der verbrückenden Einheit, ab der cyclische Dimere ermöglicht werden.

Im weiteren Verlauf der Analyse soll der Einfluss der Länge der verbrückenden Einheit auf das Aggregationsverhalten der divalenten Verbindungen ermittelt werden. Folglich sollen die beiden Verbindungen **101** und **102** mit Propylen und Butylen als Linker hergestellt und analysiert werden.

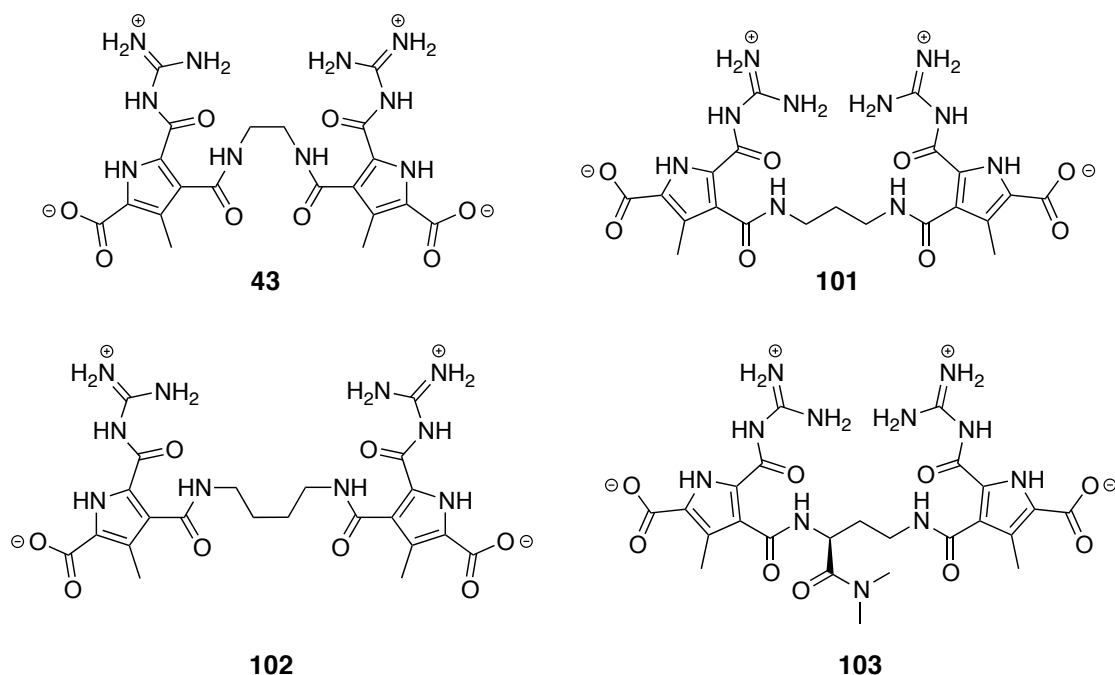


Abb. 4.5.3 Chemische Strukturen der divalenten Systeme **43** und **101–103**

Im Rahmen der später im Kapitel 4.5.3 beschriebenen Analysen wird bei dem propylenverbrückten Zwitterion **101** ein sehr komplexes spektroskopisches Aggregationsverhalten nachgewiesen werden, die eine eindeutige Zuordnung der Versuchsergebnisse deutlich erschweren. Um im weiteren Verlauf der Analysen bei propylenverbrückten divalenten Systemen jedoch mehr Informationen bezüglich der vorhandenen Strukturen zu erhalten, bzw die Bildung von unterschiedlichen Konformeren der Aggregation zu verhindern wurde Verbindung **103** entwickelt. Diese weist ebenfalls eine Propyleneinheit zwischen den Zwitterionen auf. Allerdings ist abweichend zur Verbindung **101** bei der verbrückenden Einheit in α -Position neben einem Amid ein Stereozentrum vorhanden. Durch diesen Unterschied zur Verbindung **101** besteht die Möglichkeit zusätzliche strukturelle Informationen bei 2D-NMR-Spektren wie COSY- oder HSQC-NMR-Experimenten zu erhalten. Die Überlegung hierbei besteht darin, dass die Dimethyl-Amidfunktion aufgrund der räumlichen Ausdehnung als eine Art konformeller Anker fundiert, wodurch die Bildung unterschiedlicher Konformere erschwert wird. Somit sollte eine Struktur bevorzugt vorliegen, wodurch eine eindeutige strukturelle und räumliche Zuordnung der einzelnen Protonen bei den NMR-Experimenten ermöglicht werden kann.

Für die Synthese des divalenten Zwitterions **103** wird das Diamin **104** benötigt, welches, wie in Abbildung 4.5.4 gezeigt, in einer zweistufigen Synthese hergestellt werden kann.

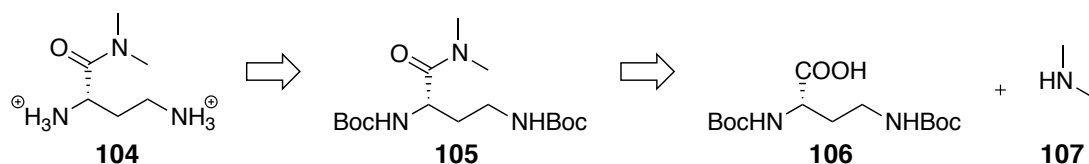


Abb. 4.5.4 Durch eine zweistufige Synthese kann das Diamin **104** ausgehend von der Säure **106** und Dimethylamin **107** hergestellt werden.

Hierzu muss zunächst die Säure **106** mit Dimethylamin **107** gekuppelt werden, wodurch die zweifach geschützte Verbindung **105** herstellbar wird. Diese kann darauf folgend durch eine säurekatalysierte Entschützung der beiden Boc-Schutzgruppen zu dem benötigten Diamin umgesetzt werden.

Nachdem das konzeptionelle Design der aliphatisch verbrückten, divalenten Zwitterionen **43** und **101–103** besprochen wurde, kann im folgenden Kapitel deren Synthese erläutert werden.

4.5.2 Synthese der divalenten, aliphatischen Zwitterionen **43** und **101–103**

Die Synthese der divalenten Zwitterionen **43** und **101–103** beruht auf dem im Kapitel 4.1 entwickelten retrosynthetischen Ansatz. Durch die Verwendung von zwei Äquivalenten der Säure **50** im Verhältnis zu den jeweiligen Diaminen besteht somit für alle Verbindungen eine nahezu identische Vorgehensweise. Für die Synthese der chiralen Zielverbindung **103** musste jedoch zunächst das Diamin **104** hergestellt werden. Hierzu diente die im vorherigen Kapitel beschriebenen Retrosynthese als Grundlage, wodurch die Verbindung **104** mit einer Gesamtausbeute von 88% ermöglicht wurde (Abbildung 4.5.5).

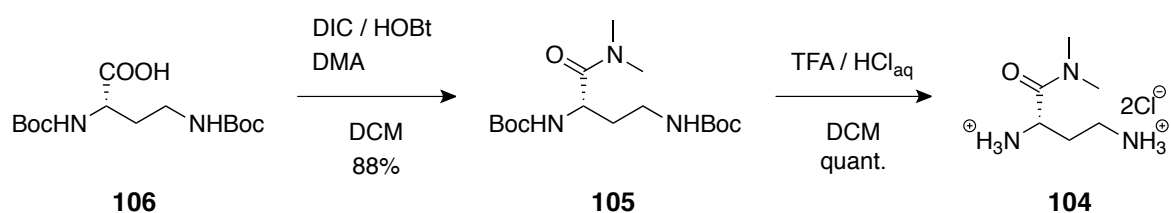


Abb. 4.5.5 Durch die abgebildete Synthesesequenz konnte das chirale Diammoniumsalz **104** mit einer Gesamtausbeute von 88% hergestellt werden.

Zu diesem Zweck wurde zunächst die Säurefunktion der Verbindung **106** mit DIC und HOBt aktiviert um im Anschluss daran mit Dimethylamin (DMA) gekuppelt zu werden. Nach der Isolierung des Moleküls **105** wurden darauf folgend die beiden Boc-Schutzgruppen durch Behandlung mit einem Gemisch aus TFA und konzentrierter HCl_{aq} quantitativ entfernt. Somit konnte das chirale Diammoniumsalz **104** mit einer Gesamtausbeute von 88% über zwei Stufen hergestellt werden.

Nach der erfolgreichen Synthese des chiralen Linkers **104** konnten, wie in Abbildung 4.5.6 zusammengefasst, die vier divalenten Zwitterionen **43** und **101–103** hergestellt werden.

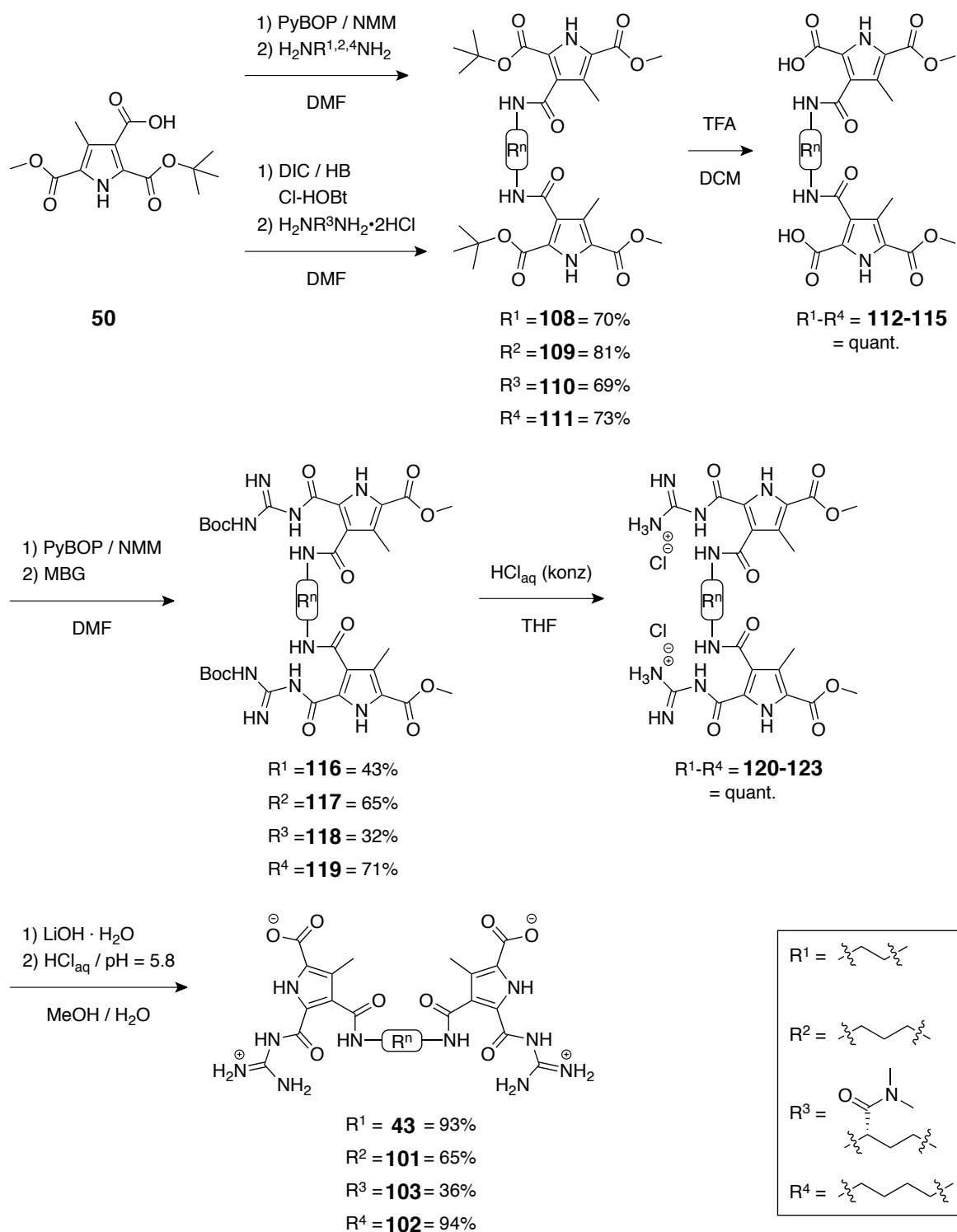


Abb. 4.5.6 Anhand der abgebildeten Synthesesequenz konnten die vier divalenten Zwitterionen **43** und **101–103** mit Gesamtausbeuten von 8–49% hergestellt werden.

Die Synthese der divalenten Verbindungen verlief analog zu den monovalenten Zwitterionen, deren Synthese im Kapitel 4.4.2 näher beschrieben wurde. Bei dem ersten Reaktionsschritt stellte sich jedoch heraus, dass bei der Verwendung des Diammoniumsalzes **104** durch eine leichte Variation der Reaktionsbedingungen bessere Ausbeuten erzielt werden können. Dies konnte bereits durch einen Ersatz des Kupplungsreagenz PyBOP durch DIC/Cl-HOBt bewerkstelligt werden. Bei der gesamten Synthesesequenz der Verbindungen **43** und **101–103** konnten jedoch deutliche Unterschiede bezüglich der Ausbeuten beobachtet werden. Vor allem bei den Reaktionsschritten, bei denen ein Reinigungsschritt das Waschen der Reaktionslösungen mit einer wässrigen Lösung beinhaltete, konnte eine mitunter deutliche Diskrepanz der Ausbeuten beobachtet werden. Somit lassen sich die abweichenden Ausbeuten direkt mit den unterschiedlichen Löslichkeiten der einzelnen Substanzen in Wasser in Verbindung bringen. Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei eher um Verluste bei den Reinigungsschritten, als wirkliche Unterschiede bezüglich der reaktionsbedingten Ausbeuten handelt.

Zusammenfassend konnten die vier divalenten Zwitterionen **43** und **101–103** mit einer Gesamtausbeute von 8–49% und einer HPLC-Reinheit von 90–97% hergestellt werden. Die Reinheit wurde hierbei anhand der jeweiligen Vorstufen **120–123** bestimmt, da die jeweiligen Zielverbindungen **43** und **101–103** selbst bei unterschiedlichen Protonierungsgraden unzureichendes Laufverhalten auf den verwendeten HPLC-Säulen aufweisen (Anhang 8.1.8–8.1.11). Im Folgenden können die jeweiligen Aggregations-eigenschaften der divalenten Zwitterionen **43** und **101–103** durch spektroskopische und mikroskopische Methoden analysiert werden.

4.5.3 Spektroskopische Untersuchungen der divalenten Systeme **43 und **101–103****

Bei den spektroskopischen Untersuchungen der monovalenten Verbindungen des vorherigen Kapitels 4.4.3 konnte der Einfluss der Orientierung der peripheren Amidbindung zur Pyrrolebene auf die jeweiligen UV-Spektren ermittelt werden. Des Weiteren konnten unterschiedlich stark ausgeprägte Aggregationen abhängig von der jeweiligen peripheren Seitenkette ermittelt werden. Dies ließ sich sowohl durch die jeweilige Linienbreite der ^1H -NMR-Spektren, als auch durch die unterschiedlichen Aggregationskonstanten der UV-Verdünnungsreihen ermitteln.

Folglich soll in diesem Kapitel der Einfluss der unterschiedlichen Längen der verbindenden Einheit der divalenten Systeme anhand von spektroskopischen Methoden analysiert werden. Zu diesem Zweck wurde zunächst versucht, in Analogie zu den monovalenten Verbindungen, von den divalenten Systemen **43** und **101–103** klare Lösungen in DMSO herzustellen. Hierzu wurden die jeweiligen Suspensionen der Verbindungen in DMSO zunächst auf ca. 120 °C erwärmt und darauf folgend 10 Minuten mit einem Ultraschallbad behandelt. Hierbei zeigte sich jedoch, dass deutliche Unterschiede bezüglich der jeweiligen Löslichkeit der Verbindungen existieren. Während bei den propylen- und butylenverbrückten Verbindungen **101–103** bereits durch Erhitzen klare Lösungen entstanden, konnte bei dem ethylenverbrückten divalenten Zwitterion **43** nahezu keine Löslichkeit in DMSO festgestellt werden. Dass es sich jedoch eindeutig um die erwartete Substanz handelte, konnte durch MS- und NMR-Analysen der protonierten Spezies **43**•H⁺ in DMSO nachgewiesen werden (siehe Kapitel 7.3.5.8)

Die unterschiedlichen Löslichkeiten können bereits als ein erster Hinweis für die unterschiedlichen Aggregationseigenschaften der divalenten Verbindungen **43** und **101–103** angesehen werden. So sind in der Literatur kleine cyclische Oligomere bekannt, die ebenfalls auf dem Zwitterion **3** basieren und über eine sehr gute Löslichkeit in DMSO verfügen.^[67,68] Diese Moleküle unterscheiden sich strukturell hauptsächlich durch eine größere Länge der verbrückenden Einheit von den hier vorgestellten divalenten Verbindungen **43** und **101–103**. Anhand von NMR-Analysen konnte bei den literaturbekannten Verbindungen eindeutig die Bildung von **intra-** und **intermolekularen** Zyklen (Mono- bzw. Dimere) nachgewiesen werden. Wird eine solche Bildung von kleinen Oligomeren durch den strukturellen Aufbau der Monomere verhindert, resultieren folglich wesentlich größere Strukturen. Diese zeichnen sich oft durch eine geringere Löslichkeit als ihre kleineren Analoga aus. Somit kann anhand der äußerst geringen Löslichkeit von Verbindung **43** bereits vermutet werden, dass die Länge einer Ethylenverbrückung zwischen zwei zwitterionischen Bindungsmotiven nicht ausreicht, um stabile, kleine, cyclische Aggregate zu ermöglichen. Diese Vermutung kann durch Kraftfeldberechnungen des potentiellen cyclischen Dimers von der Verbindung **43** bekräftigt werden (Abbildung 4.5.7).

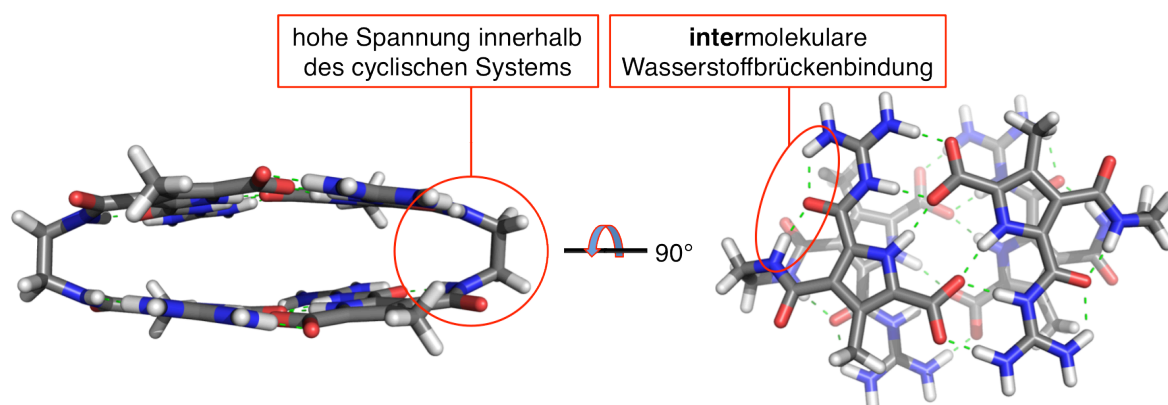


Abb. 4.5.7 Anhand der Kraftfeldberechnungen des potentiellen cyclischen Dimers der divalenten Verbindung **43** wird die große Ringspannung dieser Struktur erkennbar. Dies äußert sich einerseits daran, dass die jeweiligen Zwitteriondimere nicht in ihrer energetisch stabilsten, vollständig planaren Anordnung vorliegen. Andererseits weisen vor allem die peripheren Amidfunktionen ungewöhnliche Bindungswinkel auf. Als Grundlage dieser Berechnungen wurde angenommen, dass die **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen und den Carbonylsauerstoffatomen wie eingezeichnet ausgebildet werden (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 25000 Iterationsschritte).

Als Grundlage dieser Berechnungen wurde angenommen, dass eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindungen zur Pyrrolebene eingenommen wird. Hierdurch werden die zusätzlichen **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amidgruppen und den Carbonylsauerstoffatomen ermöglicht. Als Begründung dieser Annahme diente die Tatsache, dass in den später beschriebenen UV-spektroskopischen Verdünnungsexperimenten der propylen- und butylenverbrückten Verbindungen **101–103** eine zu den monovalenten Verbindungen analoge bathochrome Verschiebung beobachtet werden kann. Bei den monovalenten Verbindungen konnte diese Rotverschiebung der Absorptionsmaxima mit den jeweiligen Orientierungsmöglichkeiten der peripheren Amidbindung in Verbindung gebracht werden (vergleiche Kapitel 4.4.3). Da bei den divalenten Verbindungen **101–103** bei einer Verdünnung ein identisches UV-spektroskopisches Verhalten detektiert werden kann, liegt die Vermutung nahe, dass bei der kleinsten Aggregationsform eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindungen vorliegt. Weitergehend wird im weiteren Verlauf der Analysen dieser Verbindungen davon ausgegangen, dass die kleinste Aggregationsform der Verbindungen **101–103** dem cyclischen Dimer entspricht. Da sich diese drei Verbindungen lediglich in der Länge der verbrückenden Einheit zu dem divalenten Zwitterion **43** unterscheiden, kann folglich davon ausgegangen werden, dass bei einem potentiellen cyclischen Dimer die periphere Amidbindung eine parallele Orientierung bezüglich des Pyrrolringes einnimmt. Hierbei wird wie in Abbildung 4.5.7 rechts verdeutlicht die Ausbildung der zusätzlichen **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindung ermöglicht. Andererseits wird hierdurch

eine große Ringspannung in dem gesamten cyclischen System erzeugt. Dies ist bei den berechneten Strukturen in Abbildung 4.5.7 daran erkennbar, dass einerseits die jeweiligen Zwitteriondimere nicht in ihrer energetisch stabilsten, planaren Anordnung vorliegen. Vor allem weisen jedoch die Pyrrol-Amidbindungen, die bei den Strukturen rot markiert sind, sehr ungewöhnliche Winkel auf. So sind diese Amidbindungen deutlich aus ihrer energetisch günstigsten planaren Orientierung zur Pyrrolebene verbogen. Da hierdurch diese Aggregationsform eine sehr große Spannung aufweisen sollte, stellt sie vermutlich eine energetisch ungünstige Struktur dar. Folglich kann vermutet werden, dass sie nicht der kleinsten möglichen Aggregationsform entspricht. Somit werden größere Strukturen gebildet, bei denen eine weitaus geringere Löslichkeit vorzuliegen scheint.

Zusammenfassend kann anhand der wesentlich geringeren Löslichkeit der Verbindung **43** im Gegensatz zu den divalenten Zwitterionen **101–103** bereits vermutet werden, dass eine Ethyleneinheit zwischen zwei zwitterionischen Bindungsmotiven nicht ausreicht, um cyclische Dimere zu ermöglichen.

4.5.3.1 Spektroskopische Analyse des divalenten Zwitterions **101**

Aufgrund der sehr geringen Löslichkeit von Verbindung **43** wird demnach Folgend zunächst das divalente Zwitterion **101** bezüglich seines spektroskopischen Verhaltens untersucht. Zu diesem Zweck wurde zunächst eine 10 mM Lösung in DMSO- D_6 anhand von NMR-Messungen analysiert. Vergleicht man die Strukturen der divalenten Verbindung **101** und dem monovalenten Zwitterion **67** wird deutlich, dass sie sich strukturell lediglich durch die doppelte Bindungsstelle von **101** unterscheiden. Für das Molekül **67** konnte im Kapitel 4.4.3 durch spektroskopische Untersuchungen der Einfluss der peripheren Amidbindung bei unterschiedlichen Konzentrationen ermittelt werden. Hierbei stellte sich heraus, dass je nach Orientierung dieser Amidbindung bezüglich des Pyrrolringes die elektronische Struktur des gesamten Zwitterions beeinflusst wird. Da diese Zusammenhänge bei der Verbindung **67** weitestgehend geklärt wurden, kann ein direkter Vergleich die Analyse von Verbindungen **101** erleichtern. Aus diesem Grund wurde zunächst eine Gegenüberstellung der beiden 1H -NMR-Spektren wie in Abbildung 4.5.8 vorgenommen.

Bereits anhand dieses Vergleichs der 1H -NMR-Spektren können deutliche Unterschiede zwischen beiden Verbindungen festgestellt werden.

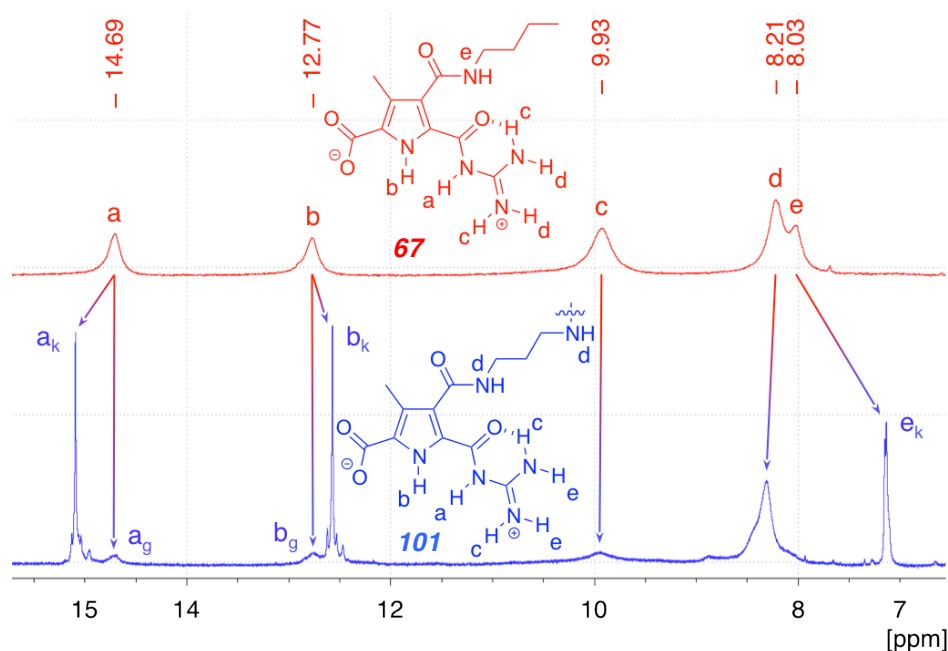


Abb. 4.5.8 Der direkte Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von $\delta = 6.5$ bis $\delta = 15.6$ des monovalenten Zwitterions **67** und der divalenten Verbindung **101** belegt, dass die Struktur der zwitterionischen Bindungsstelle mitunter stark abweichen. Des Weiteren kann bei der Verbindung **101** je ein Datensatz einer kleineren (n_k) und einer größeren (n_g) Struktur detektiert werden (je 10 mM; DMSO- D_6).

Während bei der monovalenten Verbindung **67** ein diskreter Satz an ¹H-Signalen zu detektieren war, kann für das divalente Zwitterion **101** ein doppelter Satz nachgewiesen werden. Der deutlichste Unterschied kann bei den Signalen beobachtet werden, die sich sowohl bezüglich ihrer Linienbreite, als auch anhand ihrer Position auf der NMR-Skala deutlich von den korrespondierenden Signalen der Verbindung **67** unterscheiden. So erfährt bei **101** das Guanidiniocarbonylamid-NH-Signal (a_k) eine deutliche Tieffeldverschiebung um ca. $\Delta\delta = 0.4$ bezüglich des analogen Signals bei Verbindung **67**. Parallel hierzu wird das Pyrrol-NH-Signal (b_k) um $\Delta\delta = 0.2$ hochfeldverschoben. Die deutlichste Tieffeldverschiebung kann jedoch bei dem Signal des peripheren Amids (e_k) mit ca. $\Delta\delta = 0.89$ detektiert werden. Parallel zu diesem verschoben Signalsatz mit sehr geringer Linienbreite liegt jedoch auch ein zweiter Datensatz vor. Bei diesem kann sowohl bezüglich der Position auf der NMR-Skala, als auch bei der Linienbreite eine sehr große Ähnlichkeit zur Verbindungen **67** beobachtet werden. Dieser zweite Signalsatz weist bezüglich des bereits beschriebenen Datensatzes (n_k) eine deutlich verringerte Intensität auf.

Zusammenfassend kann somit anhand des ¹H-NMR-Vergleiches der beiden Verbindungen **67** und **101** geschlussfolgert werden, dass bei dem divalenten Zwitterion **101** mindestens zwei unterschiedliche Aggregationsformen vorliegen. Hierbei scheint die Struktur der Bindungsstelle des weniger intensiven Datensatzes (n_g) eine große

Ähnlichkeit zu der monovalenten Verbindung **67** aufzuweisen. Bei dieser wurde davon ausgegangen, dass kleine eindimensionale Oligomere von wenigen Zwitterionendimeren für die ^1H -NMR-Signale verantwortlich sind. Parallel hierzu liegt jedoch auch eine zweite Aggregationsform vor. Bei dieser scheint der strukturelle Aufbau der zwitterionischen Bindungsstellen deutlich von der oligomeren Form der Verbindung **67** abzuweichen, da sowohl bezüglich der Verschiebung, als auch bei der Linienbreite deutliche Unterschiede erkennbar sind. Eine geringere Linienbreite deuten hierbei auf eine längere Relaxationszeit, was ein Hinweis für eine im Vergleich kleineren Struktur sein kann. Zur Überprüfung dieser Theorie wurden von der 10 mM Lösung der Verbindung **101** begleitende DOSY-NMR-Experimente durchgeführt. Diese belegen, dass die kleinen, breiten Signale (n_g) in Abbildung 4.5.8 Partikeln mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 2.28 nm entsprechen. Im Vergleich dazu konnte bei den Signalen mit der geringen Linienbreite (n_k) ein kleinerer hydrodynamischer Durchmesser von lediglich 1.94 nm nachgewiesen werden.

Aufgrund des divalenten Charakters der Verbindung **101** können wie bereits erwähnt sowohl cyclische, als auch lineare Strukturen gebildet werden. Somit lässt sich die Aggregation durch den Ring-Ketten-Mechanismus beschreiben. Charakteristisch hierbei ist, dass ab einer kritischen Konzentration c_k die Konzentration an cyclischen Strukturen konstant bleibt. Oberhalb von c_k nimmt folglich lediglich die Konzentration der linearen Struktur zu (vergleiche Kapitel 3.1.3). Aus diesem Grund müssen oberhalb der kritischen Konzentration zwei unterschiedliche vorliegen. Somit könnten die beiden Signalsätze der ^1H -NMR-Messung einerseits einer cyclischen und andererseits einer linearen Aggregation entsprechen. Andererseits wird bei dem Ring-Ketten-Mechanismus auch die Bildung von höher geordneten Ringstrukturen berücksichtigt, die über **intermolekulare** Wechselwirkungen zustande kommen. Somit ist eine eindeutige Differenzierung der genauen Form der Aggregation (Ring \leftrightarrow Kette, bzw. Ring \leftrightarrow Ring) zu diesem Zeitpunkt der Analyse noch nicht möglich.

Bisher wurde lediglich der Tieffeldbereich von $\delta = 6.5$ bis $\delta = 15.7$ der ^1H -NMR-Messungen berücksichtigt, da ausschließlich in diesem Bereich ein direkter Vergleich der ^1H -NMR-Signale zwischen den Verbindungen **67** und **101** möglich ist. Der NMR-Bereich der CH_2 -Gruppen kann bei diesem Vergleich vernachlässigt werden, da bei den Verbindungen **67** und **101** ein grundlegend unterschiedliches Design vorliegt (monovalent \leftrightarrow divalent). Allerdings können auch in dem ^1H -NMR-Bereich der CH_2 -Gruppen der verbrückenden Einheit von Verbindung **101** Hinweise für die parallele Existenz von zwei Aggregationszuständen gefunden werden. So kann in dem Bereich von $\delta = 1.6$ bis $\delta = 4.0$ ein doppelter Datensatz der korrespondierenden CH -Signale detektiert

werden (vergleiche Abbildung 4.5.9 oben). Hierbei zeigen bei der größeren Struktur die Signale der CH_2 -Gruppe in direkter Nachbarschaft zu dem Amid-Stickstoffatom (f_g) und der zentralen Methylengruppe (g_g) keine besonderen Merkmale auf.

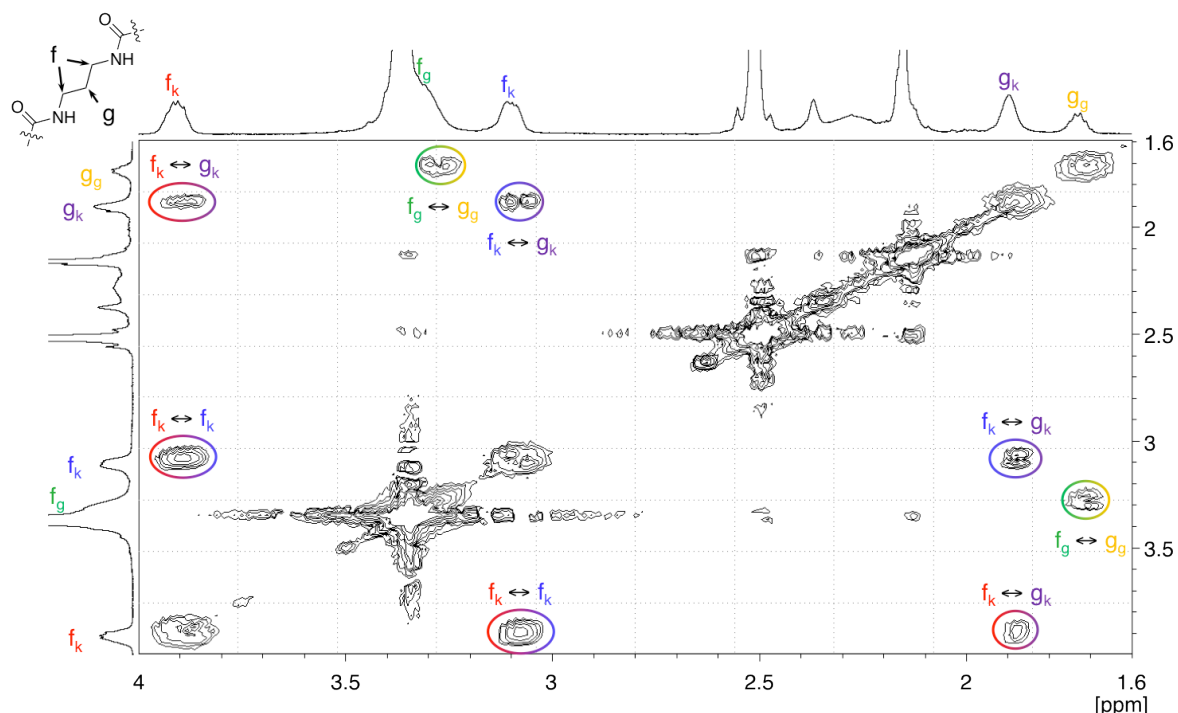


Abb. 4.5.9 Anhand der COSY-NMR-Messung von Verbindung **101** kann eindeutig bewiesen werden, dass einerseits zwei unterschiedliche Aggregationsformen von dem divalenten Zwitterion **101** bei einer Konzentration von 10 mm in DMSO vorliegen. Andererseits kann auch die Aufspaltung des Protonensignals a_k eindeutig anhand der Kreuzkorrelationen belegt werden.

Bei den jeweiligen CH_2 -Signalen der kleineren Spezies kann hierzu jedoch ein deutlicher Unterschied festgestellt werden. Während die zentrale Methylengruppe (g_k) lediglich um ca. $\Delta\delta = 0.2$ bezüglich des größeren Pendants g_g tieffeldverschoben ist, kann bei der CH_2 -Gruppe in direkter Nachbarschaft zu dem Amid-Stickstoffatom (f_k) eine sehr deutliche Aufspaltung der Signale um ca. $\Delta\delta = 0.8$ festgestellt werden. Dass es sich hierbei eindeutig um zwei Protonen einer identischen CH_2 -Gruppe und nicht um zwei individuelle Methylengruppen von unterschiedlichen Aggregationsformen handelt, kann eindeutig anhand des parallel durchgeführten COSY-NMR-Experimentes von Verbindung **101** belegt werden (Abbildung 4.5.9).

So können eindeutig bei dem kleineren Aggregat zwischen den beiden Signalen der CH_2 -Gruppen die in direkter Nachbarschaft zu den Amid-Stickstoffatomen stehen (f_k) Kreuzsignale detektiert werden ($f_k \leftrightarrow f_k$). Des Weiteren kann auch jeweils ein Kreuzsignal dieser Protonen f_k mit einem Signal der korrespondierenden zentralen Methylengruppe g_k beobachtet werden ($f_k \leftrightarrow g_k$, bzw. $f_k \leftrightarrow g_k$). Da bei einem COSY-NMR-Experiment lediglich

2J - und 3J -Kopplungen ein Kreuzsignal ergeben und nicht wie bei NOESY-Spektren eine Kopplung über den Raum stattfindet, wird deutlich, dass die betrachteten Protonen an dem gleichen Kohlenstoffatom positioniert sein müssen. Ein identisches Ergebnis liefert auch ein parallel durchgeführtes HSQC-Experiment, bei dem beide Protonen eindeutig mit dem gleichen Kohlenstoff korrelieren. Somit kann bewiesen werden, dass die beiden Protonen der in direkter Nachbarschaft zum Amid-Stickstoffatom stehenden CH_2 -Gruppen zu dem Signalpaar f_k aufspalten.

Neben diesen Kopplungen können jedoch auch Kreuzsignale des größeren Aggregates untereinander detektiert werden ($f_g \leftrightarrow g_g$). Somit kann zusammengefasst anhand der NMR-Experimente die Anwesenheit von zwei unterschiedlichen Aggregationsformen in Lösung belegt werden. Während die größere der beiden keine besonderen 1H -NMR-Merkmale aufweist, scheint bei der kleineren eine strukturelle Besonderheit vorzuliegen, die eine Aufspaltung der CH_2 -Signale um $\Delta\delta = 0.8$ verursacht. Eine mögliche Ursache der beobachteten Aufspaltung der CH_2 -Gruppen in direkter Nachbarschaft zu den Amid-Stickstoffatomen ist die Entstehung von diastereotopen Signalen bei der Aggregation. Wird zum Beispiel ein rigides System gebildet, können die beiden Protonen der gleichen Methylengruppe in ihrer jeweiligen Konformation fixiert sein. Hierdurch entstehen diastereotope Signale, wobei des Weiteren zwei unterschiedliche Konformere der gebildeten Struktur vorliegen können. Dieser Sachverhalt ist exemplarisch in Abbildung 4.5.10 anhand der unterschiedlichen Konformationsisomere des Methylcyclohexans verdeutlicht.

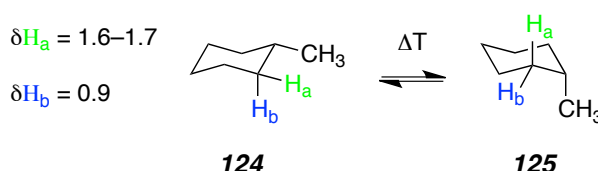


Abb. 4.5.10 Bei dem 1H -NMR-Spektrum des Methylcyclohexan **124** kann für die beiden Protonen H_a und H_b jeweils ein unterschiedliches Signal detektiert werden, da sie diastereotop und somit magnetisch nicht äquivalent zueinander sind. Des Weiteren kann durch eine Temperaturerhöhung ein konformeller Wechsel von **124** zu **125** erzwungen werden (NMR: 400 MHz; TMS).

Bei Methylcyclohexan sind in der Sesselform die zwei unterschiedlichen Konformere **124** und **125** möglich, die sich in der Stellung der Methylgruppe unterscheiden. Die um ca. 1.8 kcal/mol energetisch günstigere Form ist hierbei die äquatoriale Position wie bei dem Konformer **124**.^[139] Bei dieser Struktur können bei niedrigeren Temperaturen für die beiden Protonen H_a und H_b zwei Signale detektiert werden. Da sie magnetisch nicht äquivalent sind, können sie durch ihre fixierte Stellung folglich getrennt voneinander

nachgewiesen werden. Weiterhin wird die Aufspaltung durch die jeweilige Orientierung zu der Methylfunktion in α -Position bedingt, wodurch sich beide Protonen auch elektronisch unterscheiden. Wird im Folgenden die Temperatur erhöht, findet ab einer charakteristischen Temperatur eine Isomerisierung hin zum anderen Konformer **125** statt. Durch diese geometrische Veränderung erhalten die betrachteten Protonen H_a und H_b eine neue magnetische Umgebung, wodurch sie eindeutig von dem Konformer **124** unterschieden werden können. Allerdings kann der Signalsatz des Konformers **125** nicht durch eine Temperaturerhöhung direkt nachgewiesen werden, da durch die hohe Temperatur ein schneller Wechsel zwischen beiden Strukturen **124** und **125** erfolgt. Somit wird lediglich ein neues Signal im arithmetischen Mittel zwischen beiden Signalen detektierbar.

Wie bereits erwähnt, könnte bei dem kleineren Aggregat der Verbindung **101** für die Aufspaltung eine analoge Ursache gefunden werden. Durch die Bildung eines konformativ rigiden Systems können einerseits diastereotope Protonen f_k entstehen. Andererseits können jedoch auch unterschiedliche Konformationsisomere des betrachteten Aggregates vorliegen. Folglich sollte bei einer Temperaturerhöhung eine Isomerisierung zwischen diesen beiden Strukturen erfolgen. Zur Überprüfung dieser Theorie wurden von einer 10 mM Lösung des divalenten Zwitterions **101** in DMSO- D_6 1H -NMR-Spektren in dem Temperaturintervall von 298 K bis 413 K aufgenommen. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 4.5.11 und 4.5.12 zusammengefasst.

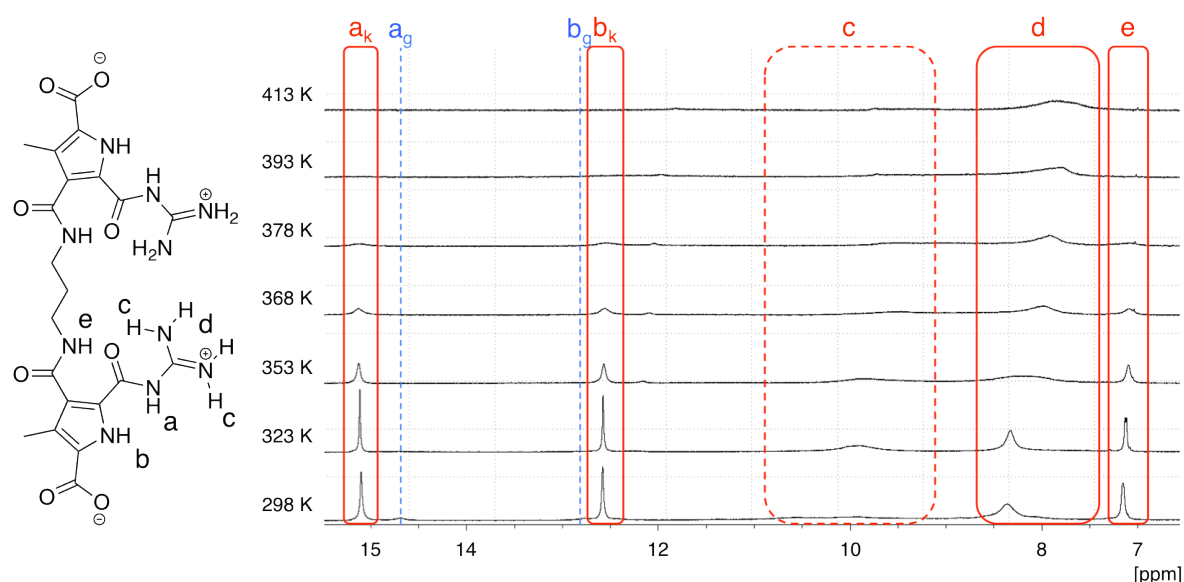


Abb. 4.5.11 Die unterschiedlichen NMR-Spektren von $\delta = 6.5$ bis $\delta = 15.5$ der Verbindung **101** bei 10 mM offenbaren, dass bei einer Temperaturerhöhung von 298 K auf 413 K eine Linienverbreiterung der NH-Signale a_k , b_k , und e des kleineren Aggregates erfolgt. Lediglich das Guanidinio-NH-Signal d erfährt eine geringe Verschiebung. Die Signale des größeren Aggregates n_g können bereits bei der geringen Temperaturerhöhung auf 323 K nicht mehr nachgewiesen werden.

Bei den ^1H -Signalen der an der Dimerisierung beteiligten Protonen a_k und b_k und bei dem peripheren Amid-NH e des kleineren Aggregates kann bei einer Temperaturerhöhung von 298 K auch 413 K lediglich eine Verbreiterung der Signale beobachtet werden. Dagegen wird bei dem nicht aktiv an der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-NH-Signal d eine Verschiebung von ca. $\delta = 8.4$ bei 298 K zu ca. $\delta = 7.8$ bei 413 K beobachtet. Der Signalsatz des direkt an der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-NHs c wird bei dieser Betrachtung aufgrund der großen Signalbreite nicht berücksichtigt. Des Weiteren können die Signale des größeren Aggregates n_g bei dieser Betrachtung ebenfalls nicht analysiert werden, da sie bereits ab einer Temperatur von 323 K nicht mehr detektierbar sind.

Die Vergrößerung der Linienbreite der Signale a_k , b_k und d könnte einerseits auf eine Erhöhung der Relaxationsgeschwindigkeiten und somit eine mögliche Vergrößerung der Struktur hindeuten. Andererseits könnte die Ursache des beobachteten Effektes auch durch die deutliche Erhöhung des Protonenaustausches verursacht werden. Aufgrund der Natur der NH-Bindungen liegt die Vermutung nahe, dass durch die Erhöhung der Temperatur ein schneller Austausch der Protonen erfolgt.

Aufgrund der unveränderten Positionen der jeweiligen Maxima der Signale folgt, dass die Dimerisierung bei der Temperaturerhöhung beständig ist. Des Weiteren bleibt die elektronische Struktur der Zwitterionen nahezu unverändert. Da die nicht bei der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-Protonen wahrscheinlich in direkten Kontakt mit dem Lösemittel DMSO- D_6 stehen, wird die Hochfeldverschiebung des korrespondierenden Signals d wohl durch temperaturbedingte Veränderungen dieser Wechselwirkungen verursacht.

Bei der Betrachtung des Hochfeldbereiches von $\delta = 2.5$ bis $\delta = 4.2$ der CH_2 -Signale kann jedoch, wie in Abbildung 4.5.12 dargestellt, eine deutliche Veränderungen bei einer Temperaturerhöhung von 298 K auf 413 K beobachtet werden.

So kann bei den Signalen der CH_2 -Gruppen in direkter Nachbarschaft zu den Amid-Stockstoffatomen (f_k) des kleineren Aggregates bei der Temperaturerhöhung eine deutliche Zunahme der Linienbreite nachgewiesen werden. Diese ist bei einer Temperatur von ca. 378 K dermaßen ausgeprägt, dass die beiden Signale nicht mehr detektiert werden können. Parallel hierzu wird jedoch ab einer Temperatur von ca. 378 K die Entstehung eines neuen Signals f_t zwischen den ursprünglichen Signalen f_k bei ca. $\delta = 3.4$ detektierbar.

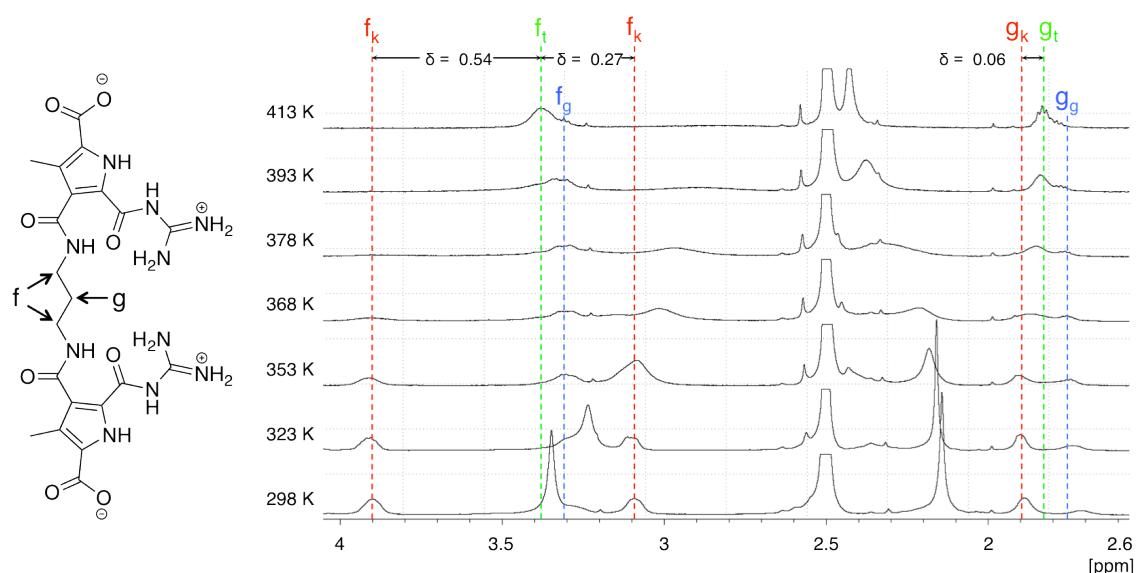


Abb. 4.5.12 Die unterschiedlichen NMR-Spektren von $\delta = 2.5$ bis $\delta = 4.2$ der Verbindung **101** bei 10 mM zeigen, dass bei einer Temperaturerhöhung von 298 K auf 413 K die Entstehung eines neuen Aggregates beobachtet werden kann.

Ein ähnlicher Effekt kann bei dem CH_2 -Signal der zentralen Methylengruppe g_k beobachtet werden. Bei diesem wird in Analogie zu den bereits beschriebenen Signalen f_k bis zu einer Temperatur von ca. 378 K eine Zunahme der Linienbreite beobachtet. Ab dieser Temperatur ist es schließlich nicht mehr detektierbar. Des Weiteren kann ab ca. 378 K bei ca. $\delta = 1.8$ die Bildung eines neuen Signals g_t beobachtet werden. Bei dem analogen Datensatz der größeren Spezies f_g und g_g kann dagegen innerhalb des Temperaturintervalls von 298 K auf 413 K nahezu keine Verschiebung der Signale nachgewiesen werden.

Somit zeigen die Signale der kleineren Spezies f_k und g_k zunächst das erwartete Verhalten einer temperaturinduzierten Isomerisierung. Allerdings wird bei genauerer Betrachtung der jeweiligen Verschiebungen deutlich, dass das neue Signal der CH_2 -Gruppen in direkter Nachbarschaft zu den Amid-Stockstoffatomen (f_t) nicht im arithmetischen Mittel der ursprünglichen Signale f_k erfolgt. Stattdessen liegt es etwa $\delta = 0.11$ hiervon hochfeldverschoben vor. Da bei einer temperaturinduzierten Isomerisierung aufgrund des schnellen Wechsels zwischen den beiden beobachteten Konformeren ein gemittelttes Signal entsteht, muss dieses im arithmetischen Mittel zwischen den beiden ursprünglichen liegen. Da dies bei Signalen in Abbildung 4.5.12 jedoch nicht der Fall ist, kann es sich bei den beobachteten Effekten nicht um eine Isomerisierung handeln. Vielmehr scheint die Bildung eines neuen Aggregates die Ursache der spektroskopischen Beobachtungen zu sein. Da jedoch wegen der benötigten Messtemperaturen von über 413 K nur wenige Experimente zur Überprüfung des strukturellen Aufbaus dieser Aggregationsform zugänglich sind, wurde auf eine weitere

Analyse dieser Struktur verzichtet. Vielmehr wurde entschieden, in die verbrückende Seitenkette zwischen den Zwitterionen einen konformellen Anker wie bei Verbindung **103** einzufügen. Hierdurch wird bezweckt, dass das entsprechende divalente Zwitterion aufgrund von sterischen Effekten eine geringere Anzahl an Aggregationsformen eingeht. Hierdurch sollte die Analyse der strukturellen Eigenschaften einer propylenverbrückten divalenten Verbindung wesentlich vereinfacht werden.

Trotz des komplexen spektroskopischen Verhaltens der Verbindung **101** konnte bei diesem Molekül bei 10 mM das Vorhandensein von unterschiedlichen Aggregationsformen nachgewiesen werden. Da bei einer Aggregation aufgrund des divalenten Designs des Zwitterions **101** der Ring-Ketten-Mechanismus vorliegen kann, sollte ein konzentrationsabhängiges Verhalten zwischen beiden Strukturen nachweisbar sein. Um zu analysieren, welche Spezies bei höheren Konzentrationen bevorzugt in Lösung vorliegt, wurde eine Verdünnungsreihe von 20 mM auf 0.1 mM durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in den Abbildungen 4.5.13 und 4.5.14 zusammengefasst.

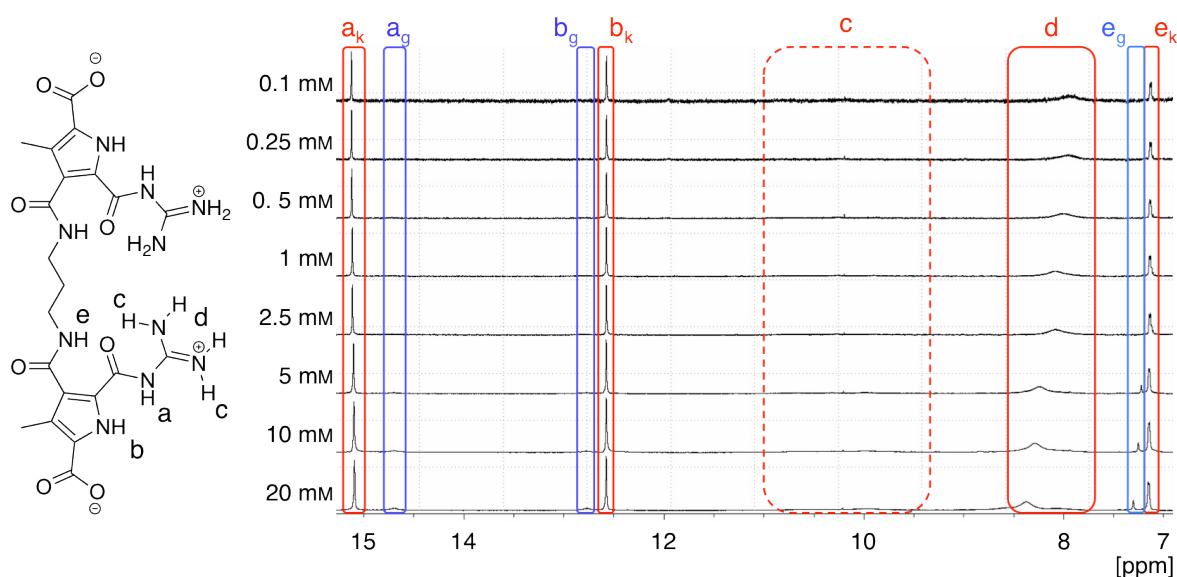


Abb. 4.5.13 Die unterschiedlichen ^1H -NMR-Spektren von $\delta = 6.5$ bis $\delta = 15.5$ der Verbindung **101** offenbaren, dass bei einer Verringerung der Konzentration von 20 mM auf 0.1 mM das Gleichgewicht der kleineren Spezies n_k zur größeren n_g auf die Seite der kleineren verschoben wird. Hierbei scheint die elektronische Struktur der zwitterionischen Bindungsstelle und der peripheren Amidbindung weitestgehend konstant zu bleiben.

Bei der Betrachtung des NMR-Spektrums von $\delta = 6.5$ bis $\delta = 15.5$ wird deutlich, dass die Signale der kleineren Spezies a_k , b_k und e_k weder eine Verschiebung noch eine Veränderung der Linienbreite erfahren. Lediglich das Signal der nicht aktiv an der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-NH **d** erfährt bei der Verdünnung eine Hochfeldverschiebung von ca. $\delta = 8.4$ bis $\delta = 7.9$. Diese Verschiebung kann jedoch durch die

deutlichen Unterschiede des Wassergehaltes in den untersuchten Lösungen erklärt werden. So kann anhand der geringen spektralen Veränderungen der Signale der kleineren Spezies gedeutet werden, dass das zwitterionische Bindungsmotiv und die dazugehörige periphere Amidbindung in dem untersuchten Konzentrationsbereich weitestgehend unverändert vorliegen.

Abweichend hierzu kann bei den Signalen der größeren Spezies deutliche Veränderungen bezüglich der Intensität und der Verschiebung festgestellt werden. So sind sowohl das Guanidinio-Carbonyl-Amid-NH-Signal a_g , als auch das Pyrrol-NH-Signal b_g bei einer Konzentration von 5 mM nicht mehr nachweisbar. Auch bei dem korrespondierenden peripheren Amid-Signal e_g kann eine deutliche Veränderung beobachtet werden. Während es bei 20 mM noch eindeutig bei einer Verschiebung von $\delta = 7.3$ vorliegt, wird bei einer Verringerung der Konzentration eine Hochfeldverschiebung detektierbar. Dieser Prozess kann bis zu einer Konzentration von ca. 2.5 mM beobachtet werden. Unterhalb von 2.5 mM kann jedoch nicht mehr zwischen dem Amid-Signal der größeren Spezies e_g und der kleineren e_k unterschieden werden.

Eine mögliche Erklärung dieses Sachverhaltes besteht in der Transformation der größeren Spezies in die kleinere, was aufgrund des supramolekularen Charakters der Aggregation bereits vermutet wurde. Allerdings kann aufgrund der starken Linienverbreiterung der Signale a_g und b_g und der Überlagerung der Signale e_g und e_k nicht eindeutig die Konzentration bestimmt werden, ab welcher dieser Prozess abgeschlossen ist. Mehr Aufschluss hierrüber kann jedoch anhand des 1H -NMR-Bereich von $\delta = 2.5$ bis $\delta = 4.2$ erhalten werden (Abbildung 4.5.14).

In Analogie zu dem Tieffeldbereich der NH-Signale kann auch bei den CH_2 -Signalen der kleineren Spezies f_k und g_k weder eine Veränderung der Position, noch der Linienbreite nachgewiesen werden. Somit kann weitestgehend bestätigt werden, dass diese Spezies in dem untersuchten Konzentrationsbereich von 20 mM bis 0.1 mM unverändert vorliegt. Ebenfalls in Analogie zu dem 1H -NMR-Bereich von $\delta = 6.5$ bis $\delta = 15.5$ kann bei den CH_2 -Signalen der größere Spezies f_g und g_g hierzu eine deutliche Abnahme der Intensität im Vergleich zu den Signalen der kleineren Spezies nachgewiesen werden. Dieser Prozess ist bei ca. 0.25 mM abgeschlossen, da unterhalb dieser Konzentration die Signale f_g und g_g nicht mehr nachgewiesen werden können.

Somit kann folglich die Transformation der größeren Spezies in die kleinere bei einer Verringerung der Konzentration bestätigt werden, bis schließlich unterhalb einer Konzentration von ca. 0.25 mM ausschließlich die kleinere Aggregationsform vorhanden ist.

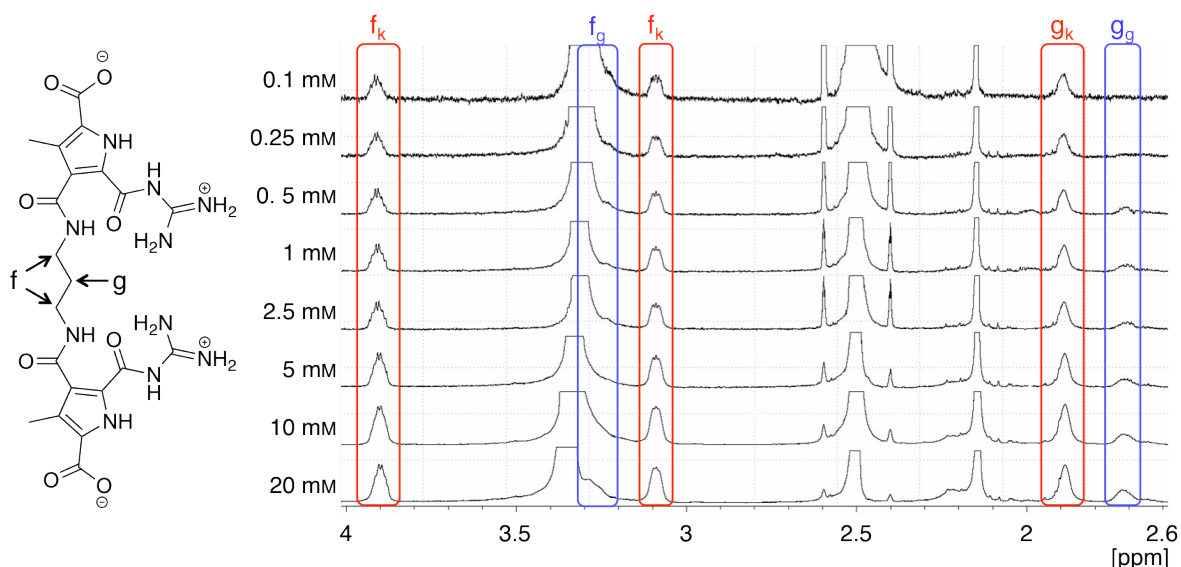


Abb. 4.5.14 Die unterschiedlichen ^1H -NMR-Spektren von $\delta = 2.5$ bis $\delta = 4.2$ der Verbindung **101** bekräftigen die Annahme, dass bei einer Verringerung der Konzentration von 20 mM auf 0.1 mM das Gleichgewicht der kleineren Spezies n_k zur größeren n_g auf die Seite der kleineren verschoben wird.

Bei einer genaueren Betrachtung der Protonensignale der größeren Spezies wird deutlich, dass ausschließlich das periphere Amid-Signal e_g eine Hochfeldverschiebung durchläuft. Hierbei wird es zur gleichen Position auf der NMR-Skala wie das korrespondierende Proton der kleineren Spezies verschoben. Somit kann vermutet werden, dass sich die beiden Strukturen bei der Anordnung ihrer Amidbindung unterscheiden. Anhand der monovalenten Verbindungen konnte bereits bewiesen werden, dass eine Veränderung der Orientierung der peripheren Amidbindung im Bezug zur Pyrrolebene eindeutig anhand der jeweiligen UV-Spektren nachgewiesen werden kann. So wurde bei einem Übergang einer senkrechten in eine parallele Orientierung der Amidbindung zur Pyrrolebene eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 20 nm und ein isosbestischer Punkt bei 312 nm detektiert. Dies wurde einerseits mit der Tatsache begründet, dass bei einer parallelen Orientierung die jeweiligen π -Orbitale der Amidbindung und des Pyrrols vollständig überlappen können. Hierdurch wird das gesamte konjugierte System deutlich vergrößert. Andererseits wird durch die parallele Orientierung der Amidbindung zur Pyrrolebene die Ausbildung einer zusätzlichen **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem peripheren Amid und dem Carbonylsauerstoffatom ermöglicht. Durch beide Effekte wird die elektronische Struktur des gesamten Zwitterions verändert, wodurch sowohl die bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima, als auch der isosbestische Punkt verursacht werden.

Da bei der divalenten Verbindung **101** in dem Konzentrationsbereich von 20 mM bis 0.25 mM eine Veränderung des peripheren Amid-NH-Signals detektiert werden kann, stellt

sich die Frage, ob hierbei eine identische Umorientierung der peripheren Amidbindung im Vergleich zur Pyrrolebene stattfindet. In diesem Fall könnte die mitunter deutliche Verschiebung des peripheren Amid-Signals von Verbindung **101** im Vergleich zum monovalenten Zwitterion **67** von ca. $\Delta\delta = 0.89$ erklärt werden (vergleiche Abbildung 4.5.8).

Zur Überprüfung dieser Theorie wurde von dem divalenten Zwitterion **101** in dem Konzentrationsbereich von 3.2 bis 0.34 mM eine UV-Verdünnungsreihe angefertigt. Hierbei wurde ein Konzentrationsbereich gewählt, bei dem innerhalb der ^1H -NMR-Verdünnungsreihe eine Veränderung des peripheren Amid-NH-Signals der größeren Spezies **e_g** nachgewiesen werden kann. Die Vorgehensweise der UV-Verdünnungsreihe entsprach hierbei der experimentellen Verdünnungsreihe der Vergleichsverbindung **62**, die bereits in Kapitel 4.4.3 näher beschrieben wurde. Die Ergebnisse der UV-Verdünnungsreihe des divalenten Zwitterions in dem Konzentrationsbereich von 3.2 bis 0.34 mM sind in Abbildung 4.5.15 A abgebildet. Parallel hierzu sind die molaren Extinktionskoeffizienten einer 0.16 mM Lösung der Vergleichsverbindung **62** abgebildet. Bei dieser Verbindung konnte im Kapitel 4.4.3 bewiesen werden, dass eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung zur Pyrrolebene nicht eingenommen werden kann (Abbildung 4.5.15 B).

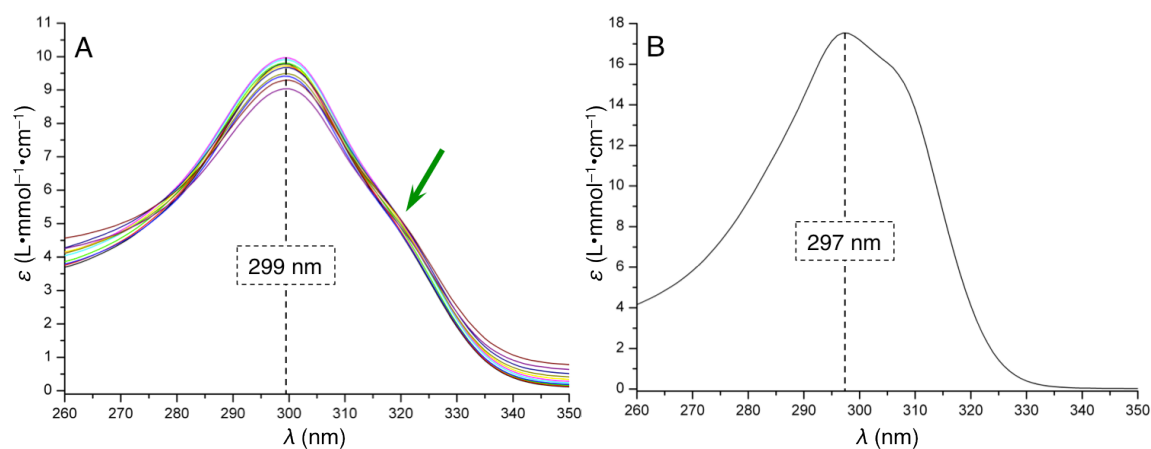


Abb. 4.5.15 Anhand der vergleichenden Darstellung der molaren Extinktionskoeffizienten ε bei unterschiedlichen Wellenlängen λ des divalenten Zwitterions **101** (A; 3.2 mM–0.34 mM) und des Vergleichszwitterions **62** (B; 0.16 mM) wird deutlich, dass in beiden Fällen eine sehr ähnliche elektronische Struktur der Zwitterionen vorliegen muss. Dass bei der Verbindung **101** hierzu jedoch auch eine geringe Konzentration einer Spezies vorliegt, bei der eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung im Bezug zur Pyrrolebene existiert, kann anhand der, durch den grünen Pfeil markierten, Schulter der Absorptionsspektren erkannt werden.

Bei der Betrachtung der Auftragung der molaren Extinktionswerte ε gegen die Wellenlänge λ von Verbindung **101** wird deutlich, dass in dem Konzentrationsbereich von 3.2 mM–0.34 mM nahezu keine Veränderungen festgestellt werden kann. So liegen die jeweiligen Absorptionsmaxima der unterschiedlichen Konzentrationen stets bei ca.

299 nm. Es sind lediglich geringe Unterschiede bezüglich der Intensitäten beobachtbar (Abbildung 4.5.15 A). Um einen Vergleich mit der Verbindung **62** zu ermöglichen, wurden die jeweiligen molaren Extinktionskoeffizienten bei 0.16 mM neben den UV-Spektren von Verbindung **101** abgebildet (Abbildung 4.5.15 B). Hierbei wird deutlich, dass das Absorptionsmaximum bei dem Zwitterion **62** mit 297 nm bei nahezu identischer Wellenlänge wie bei dem divalenten Zwitterion **101** vorliegt. Es kann lediglich abweichend zur Verbindung **62** bei **101** eine Schulter in den Absorptionsbanden detektiert werden, die durch den grünen Pfeil in Abbildung 4.5.15 A verdeutlicht wird.

Somit kann anhand des Vergleiches vermutet werden, dass die elektronische Struktur der beiden Verbindungen in den untersuchten Konzentrationsbereichen nahezu identisch sind (3.2 mM–0.34 mM für **101** und 0.16 mM bei **62**). Bei der Vergleichsverbindung **62** konnte im Kapitel 4.3.3 anhand von spektroskopischen Methoden bewiesen werden, dass die periphere Amidbindung senkrecht zur Pyrrolebene steht. Bei den monovalenten Verbindungen wurde darauf folgend gezeigt, dass sich eine parallele Ausrichtung der Amidbindung zur Pyrrolebene durch eine Rotverschiebung um ca. 20 nm im Vergleich zu der senkrechten Orientierung auszeichnet. Somit kann bei der Verbindung **101** geschlussfolgert werden, dass in dem Konzentrationsbereich von 3.2 mM–0.34 mM die periphere Amidbindungen ebenfalls senkrecht zur Pyrrolebene steht. Das jedoch in sehr geringen Konzentrationen ebenfalls eine Spezies mit paralleler Orientierung dieser Amidbindung im Bezug zur Pyrrolebene vorzuliegen scheint, kann anhand der Schulter in den Absorptionsspektren vermutet werden (vergleiche Abbildung 4.5.15 grüner Pfeil).

Das abweichende Ergebnis der UV-Verdünnungsreihe zu den NMR-Experimenten könnte durch die Anwesenheit einer weiteren, bisher nicht charakterisierten Aggregationsform verursacht worden sein. Bei den NMR-Experimenten konnten nur zwei Spezies nachgewiesen werden. Bei den monovalenten Verbindungen konnten bei den NMR-Experimenten auch lediglich kleinere Oligomere nachgewiesen werden, da die größeren Strukturen aufgrund der sehr kurzen Relaxationszeit eine zu große Linienbreite aufwiesen (vergleiche hierzu Kapitel 4.4.3). Bei den divalenten Systemen wird bei der Aggregation ein Ring-Ketten-Mechanismus vermutet. Hierbei liegen oberhalb einer kritischen Konzentration c_k parallel cyclische und lineare Strukturen in Lösung vor. Des Weiteren bleibt oberhalb von c_k die Konzentration der cyclischen Strukturen konstant. Lediglich die Konzentration der linearen Aggregation nimmt oberhalb von c_k zu (vergleiche Kapitel 3.1.3). Da davon ausgegangen werden kann, dass die linearen Aggregate der Verbindung **101** sehr große Strukturen bilden, liegt die Vermutung nahe, dass diese Partikel bei den NMR-Experimenten nicht nachgewiesen wurden. Folglich sind lediglich die wesentlich kleineren Strukturen der cyclischen Analoga nachweisbar. Dass es sich

hierbei um verhältnismäßig kleine Strukturen handelt, konnte anhand der DOSY-NMR-Experimente bewiesen werden. Bei den UV-Experimenten gelten solche begrenzende Faktoren der Strukturgröße nicht. Somit tragen sämtliche in Lösung befindlichen Moleküle zu den ermittelten UV-Spektren bei. Bei dem untersuchten Konzentrationsbereiches von 3.2 mM–0.34 mM scheint aufgrund der sehr geringen spektralen Veränderungen die kritische Konzentration α_k noch nicht unterschritten zu sein. Folglich könnte die Konzentration der größeren Strukturen sehr viel höher sein, als die der anhand der NMR-Versuche nachgewiesenen kleineren Partikel. Dies hätte zur Folge, dass die gemessenen UV-Spektren hauptsächlich die elektronische Struktur der großen Aggregation wiedergeben. Als ein Ergebnis dieser Überlegung müsste eine weitere Verdünnung der Lösung bis unterhalb der kritischen Konzentration α_k der Verbindung **101** fortgesetzt werden, um den Deaggregationsprozess zu analysieren.

Aus diesem Grund wurde die UV-Verdünnungsreihe von Verbindung **101** in dem Konzentrationsbereich von 0.34 mM bis 8 nM fortgesetzt. Die Ergebnisse dieses Experimentes sind in Abbildung 4.5.16 zusammengefasst.

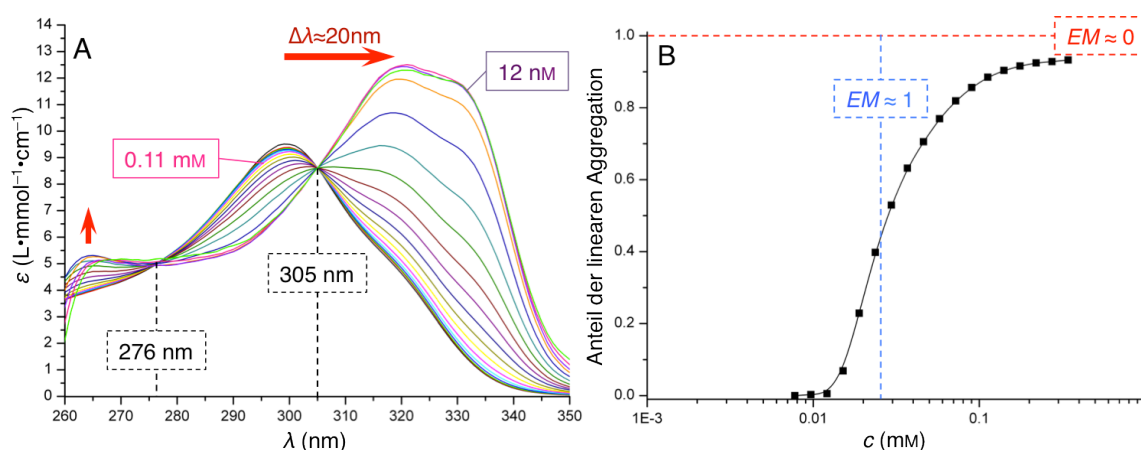


Abb. 4.5.16 Anhand der Auftragung der molaren Extinktionskoeffizienten ε bei unterschiedlichen Wellenlängen λ des divalenten Zwitterions **101** (A; 0.34 mM–8 nM) wird deutlich, dass bei einer Verdünnung eine Umorientierung der peripheren Amidbindung von einer senkrechten in eine parallele Stellung zur Pyrrolebene erfolgt. Des Weiteren ist eine Auftragung des Anteils der linearen Aggregate gegen die jeweilige Konzentration c abgebildet (B).

Bei dem untersuchten Konzentrationsbereich von 0.34 mM bis 8 nM kann ein deutlich abweichendes spektroskopisches Verhalten zu dem Konzentrationsbereich von 3.2 mM–0.34 mM beobachtet werden. So kann ab einer Konzentration von ca. 0.11 mM eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima von ursprünglich 299 nm auf 320 nm beobachtet werden. Dieser Prozess ist bei ca. 12 nM abgeschlossen, wobei unterhalb dieser Konzentration keine Veränderungen der molaren Extinktionskoeffizienten mehr detektiert werden kann. Bei dieser Rotverschiebung wird ein isosbestischer Punkt bei ca.

305 nm durchlaufen, der in Analogie zu den monovalenten Zwitterionen des Kapitels 4.4.3 auf die Anwesenheit von zwei elektronisch unterschiedlichen Strukturen hindeutet. Abweichend zu den monovalenten Zwitterionen kann jedoch parallel zu der bathochromen Verschiebung um ca. 21 nm die Entstehung einer neuen Absorptionsbande bei ca. 265 nm beobachtet werden. Hierbei entsteht parallel ein weiterer isosbestischer Punkt bei ca. 276 nm.

Somit kann anhand der UV-Verdünnungsreihe in dem Bereich 0.34 mM bis 8 nM der Deaggregationsprozess von der wahrscheinlich größeren linearen Struktur hin zu den kleineren Aggregaten beobachtet werden. Entscheidend hierbei ist, dass bei diesem Prozess eine Umorientierung der peripheren Amidbindung erfolgt. Bei hohen Konzentrationen liegt eine Aggregation vor, bei der die Amidbindung senkrecht zur Pyrrolebene steht. Somit liegt die Vermutung nahe, dass diese Amidbindung zur Ausbildung von **intermolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen dient. Dies konnte bereits anhand der monovalenten Verbindungen bewiesen werden, wo die periphere Amidbindung die eindimensionale Aggregation ermöglicht. Im Rahmen der Deaggregation wird die periphere Amidbindung nicht mehr für eine **intermolekulare** Wechselwirkung benötigt, wodurch sie eine parallele Orientierung bezüglich der Pyrrolebene einnehmen kann. Hierdurch wird einerseits eine Überlappung der π -Orbitale der Amidbindung und des Pyrrols ermöglicht, wodurch das konjugierte System erweitert wird. Des Weiteren wird eine zusätzliche **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem peripheren Amid und dem Carbonylsauerstoffatom ermöglicht. Bei den monovalenten Verbindungen konnte anhand von zeitabhängigen DFT-Berechnungen bewiesen werden, dass diese beiden Effekte in etwa den beobachteten Verschiebungen der UV-Spektren entspricht. Wodurch jedoch die zusätzliche Absorptionsbande bei 265 nm verursacht wird, kann zu diesem Zeitpunkt nicht geklärt werden. Die Anwesenheit eines weiteren isosbestischen Punktes bei 276 nm deutet auf einen weiteren Unterschied der elektronischen Struktur hin. Dieser kann jedoch sowohl durch eine strukturelle Besonderheit des gebildeten Aggregates, als auch durch die Anwesenheit zweier unterschiedlicher Aggregatsformen verursacht werden. Mehr Aufschluss hierüber wird durch die analoge UV-Messung mit der Verbindung **103** erhalten werden (vergleiche Kapitel 4.5.3.2).

Anhand der Auftragung des Anteils der linearen Aggregate gegen die jeweilige Konzentration kann die effektive Molarität EM ermittelt werden. Diese gibt an in welchem Verhältnis die beiden Bindungskonstanten der cyclischen Aggregation K_{intra} und der linearen Aggregation K_{inter} zueinander stehen ($EM = K_{\text{intra}}/K_{\text{inter}}$; $0 \leq EM \leq 1$; vergleiche hierzu Kapitel 3.1.3). Wie bereits erwähnt wurde bei dem UV-Verdünnungsexperiment davon ausgegangen, dass hierbei der Aggregationswechsel einer linearen Struktur in ihre

korrespondierende cyclische Form beschrieben wird. Da bei einer Konzentration unterhalb von 12 nM keine Veränderungen bezüglich der molaren Extinktionskoeffizienten feststellbar ist, kann geschlussfolgert werden, dass ab dieser Konzentration der Anteil der linearen Aggregation gleich Null ist. Der umgekehrte Fall, eine maximale lineare Aggregation, kann durch die Anpassung der molaren Extinktionswerte ε oberhalb der kritischen Konzentration c_k (>12 nM) an die Formel F.1 ermittelt werden (Anhang 8.3.3). Dies ist möglich, da bei Konzentrationen oberhalb von c_k die Aggregation durch das isodesmische Modell beschrieben werden kann (vergleiche Kapitel 3.1.3).

Folglich können die beiden äußeren Grenzen der linearen Aggregation festgelegt werden, wodurch eine Auftragung dieser gegen die jeweilige Konzentration möglich wird (Abbildung 4.5.16 B). Hierbei wird deutlich, dass EM einen Wert nahe 1 einnimmt. Dies wird vor allem anhand der theoretischen Auftragungen der Werte für eine maximale ($EM = 1$) und einer minimalen ($EM = 0$) effektive Molarität deutlich. Hierbei wurde für den Fall von $EM = 1$ die senkrechte Ausgleichsgerade bei einer Konzentration gewählt, bei der die Hälfte des Materials in einer linearen Aggregation vorliegt.

Je stärker die ermittelten Datenpunkte von der horizontalen Gerade ($EM = 0$), bzw. je größer die Steigung der Auftragung des Anteils der linearen Aggregation gegen die jeweilige Konzentration ist, desto näher geht die effektive Molarität gegen eins ($EM = 1 \Rightarrow K_{\text{intra}} = K_{\text{inter}}$; vergleiche Kapitel 3.1.3).

Anhand der Auftragung des Anteils der linearen Aggregation gegen die jeweilige Konzentration c in Abbildung 4.5.16 B wird somit deutlich, dass sich bei dem betrachteten Ring-Ketten-Mechanismus der Aggregation die beiden Bindungskonstanten K_{intra} und K_{inter} nur wenig unterscheiden.

Zusammenfassend konnte durch die UV-Verdünnungsreihe gezeigt werden, dass bei einer Deaggregation die periphere Amidbindung eine parallele Orientierung zur Pyrrolebene einnimmt. Die Vermutung liegt nahe, dass hierbei die kleinste mögliche Aggregationsform gebildet wurde. Diese Überlegung wird durch den Vergleich der jeweiligen UV-Verdünnungsreihen von Verbindung **101** mit dem monovalenten Zwitterion **67** ermöglicht. Bei dieser konnte in Kapitel 4.4.3 gezeigt werden, dass in dem Konzentrationsbereich von 0.16 mM–4 nM die Deaggregation hin zu den isolierten Zwitteriondimern stattfindet (vergleiche Kapitel 4.4.3, Abbildung 4.4.12). Bei der Verbindung **101** sollte diese kleinste Aggregationsform das cyclische Dimer darstellen. Folglich sollte innerhalb dieser Struktur eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung zur Pyrrolebene eingenommen werden. Parallel durchgeführte Kraftfeldrechnungen dieser Struktur zeigen, dass hierdurch eine verhältnismäßig

gespannte Struktur entsteht. Durch diese in Abbildung 4.5.17 hervorgehobene Spannung könnte die Isomerisierung von unterschiedlichen Konformationsisomeren energetisch gehemmt sein. Anhand der markierten, ungewöhnlichen Bindungswinkel des cyclischen Dimeres kann vermutet werden, dass eine solche Struktur ein spannungsreiches System darstellt. Des Weiteren lassen sich durch die berechnete Struktur auch einige spektroskopische Besonderheiten der jeweiligen Experimente erklären.

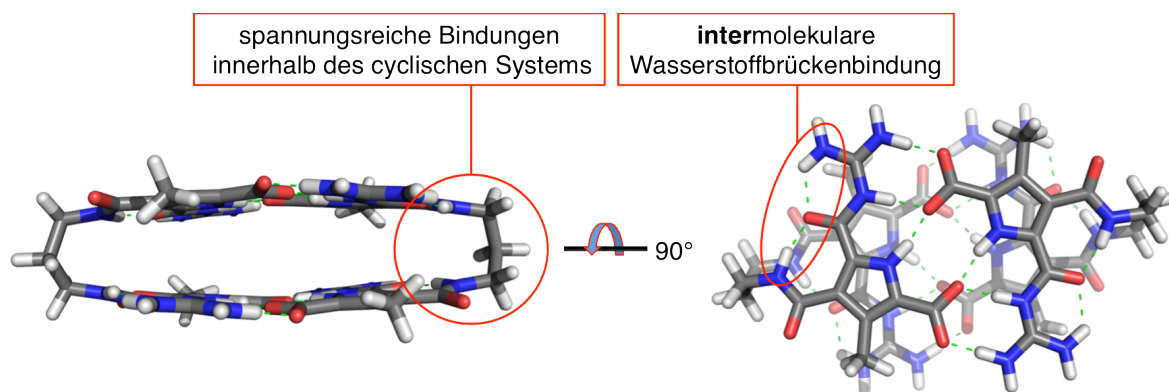


Abb. 4.5.17 Anhand der Kraftfeldberechnungen des potentiellen cyclischen Dimers der divalenten Verbindung **101** wird deutlich, dass das gebildete System eine gewisse Ringspannung aufweist (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 25000 Iterationsschritte).

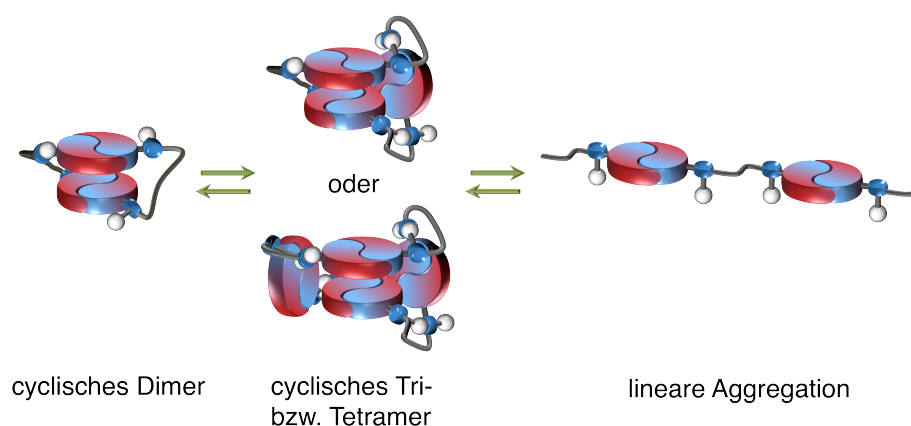
Da bei dem Ring-Ketten-Mechanismus von divalenten Systemen von α_k die Konzentration der cyclischen Oligomere konstant bleibt, kann deren ^1H -NMR-Signale bei den jeweiligen NMR-Experimenten nachgewiesen werden. Da bereits erwähnt wurde, dass hierbei die ^1H -NMR-Signale der linearen Aggregation vernachlässigt werden können, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei den detektierten Aggregaten um die cyclischen Analoga handelt. Aufgrund der Konzentrationsabhängigkeit und der ermittelten DOSY-NMR-Daten könnte hierbei die kleinere Struktur dem cyclischen Dimer entsprechen. Ein weiterer Hinweis hierfür könnte in der sehr geringen Signalbreite bestehen, die auf eine verhältnismäßig lange Relaxationszeit hindeutet. Bei den Berechnungen der Struktur wurde ein gespanntes System vermutet, wodurch die langen Relaxationszeiten verursacht werden kann. Auch die charakteristischen Verschiebungen der Signale können durch die berechnete Struktur erklärt werden. Im Falle einer parallelen Orientierung der peripheren Amidbindung zur Pyrrolebene wird einerseits das konjugierte System des Pyrrolrings durch die Amidbindung erweitert. Folglich wird die Elektronendichte innerhalb dieses Systems vergrößert, wodurch die Hochfeldverschiebung des Pyrrol-NHs zustande kommen könnte. Die Tieffeldverschiebung des Guanidiniocarbonylamid-NH-Signals kann dagegen durch die veränderte elektronische Struktur der Carbonylfunktion zustande kommen. Durch die Ausbildung der **intramolekularen** Wasserstoffbrücke kommt es zu

einer Reduzierung der Elektronendichte, was sich in einer Entschirmung des betrachteten Protons bemerkbar macht.

Die deutliche Veränderung des peripheren Amid-Signals schließlich könnte bei der berechneten cyclischen Struktur des Dimers durch die Ausbildung der zusätzlichen Wasserstoffbrücke verursacht werden, wodurch die Elektronendichte des betrachteten Protons deutlich erhöht werden sollte. Dieser Effekt einer erhöhten Elektronendichte kann bei NMR-Experimenten anhand einer Hochfeldverschiebung nachgewiesen werden.

Bei der durch NMR-Experimente nachgewiesenen größeren Struktur könnte es sich um die nächst größere cyclische Aggregationsform handeln. Allerdings kann hierbei nicht ermittelt werden, ob es sich um ein cyclisches Tri- oder Tetramer handelt, da in beiden Fällen bei Kraftfeldrechnungen eine in etwa identische räumliche Ausdehnungen ermittelt wurde.

Zusammenfassend kann jedoch anhand der spektroskopischen Experimente eine wie in Abbildung 4.5.18 schematische Aggregation der divalenten Verbindung **101** vermutet werden.



*Abb. 4.5.18 Mit dem Ring-Ketten-Mechanismus als Grundlage besteht bei dem divalenten Zwitterion **101** ein konzentrationsbedingtes Gleichgewicht zwischen dem cyclischen Dimer, der nächst größeren cyclischen Struktur. Hierbei kann es sich entweder um das Tri- oder das Tetramer handeln. Wird die Konzentration weitergehend erhöht, kann eine lineare Aggregation erwartet werden.*

Bei sehr geringen Konzentrationen unterhalb 12 nM liegen wahrscheinlich sämtliche Moleküle der Verbindung **101** in ihrer kleinst möglichen Aggregationsform vor. Diese stellt voraussichtlich das cyclische Dimer dar, bei welchem die periphere Amidbindung parallel zur Pyrrolebene orientiert vorliegt. Hierdurch wird die Ausbildung der **intramolekularen** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem peripheren Amid und dem Carbonylsauerstoffatom des Zwitterions ermöglicht. Wird die Konzentration daraufhin erhöht, können sich weitere Aggregationsformen bilden. Bei diesen scheint eine senkrechte Orientierung der peripheren Amidbindung im Bezug zur Pyrrolebene vorzuliegen. Da die

divalenten Verbindungen analog dem Ring-Ketten-Mechanismus aggregieren, stellen die nächst größeren Aggregationsformen sehr wahrscheinlich weiterhin cyclische Verbindungen dar. Hierbei kann es sich sowohl um das cyclische Tri- als auch um das Tetramer handeln. Des Weiteren kann ab einer kritischen Konzentration c_k auch die Ausbildung von linearen Strukturen erwartet werden. Allerdings bedarf es hierfür weiterer Aufklärung durch zusätzliche mikroskopische Experimente.

Obwohl das spektroskopische Verhalten von Verbindung **101** bezüglich einer Verdünnung aufgeklärt werden konnte, bleiben weiterhin Fragen bestehen. So kann eine Isomerisierung durch die Erhöhung der Temperatur nicht eindeutig nachgewiesen werden, da hierdurch wahrscheinlich die Bildung eines neuen Aggregates ausgelöst wird. Auch kann eine eindeutige Zuordnung der Aufspaltung der CH_2 -Signale der Methylengruppe in direkter Nachbarschaft nicht eindeutig durchgeführt werden. Aus diesem Zweck soll im Folgenden die Analyse anhand der analogen Verbindung **103** fortgesetzt werden. Diese verfügt analog zu dem divalenten Zwitterion **101** über eine Propylenverbrückung zwischen den beiden Bindungsstellen. Abweichend verfügt sie jedoch über eine zusätzliche Dimethyl-Amidfunktion in dem Linker. Durch diese zusätzliche Funktionalität sollten einige der bisher nicht eindeutig zugeordneten Beobachtungen der Verbindung **101** aufgeklärt werden können.

4.5.3.2 Spektroskopische Analyse des divalenten Zwitterions **103**

Um mehr Informationen bezüglich des Aggregationsverhaltens von propylenverbrückten divalenten Zwitterionen zu erhalten, wurde von Verbindung **103** zunächst ebenfalls von einer 10 mM Lösung in DMSO- D_6 ein 1H -NMR-Spektrum gemessen. Dieses Spektrum wurde daraufhin mit dem korrespondierenden Experiment der Verbindung **101** verglichen. Die direkte Gegenüberstellung beider Spektren ist in den Abbildungen 4.5.19 und 4.5.20 dargestellt.

Bei der bereits beschriebenen divalenten Verbindung **101** kann in dem Tieffeldbereich von $\delta = 15.5$ – 6.6 ein doppelter Datensatz detektiert werden. Anhand von DOSY-NMR-Experimenten zeigte sich, dass es sich hierbei um zwei unterschiedlich große Aggregate handelt. Aufgrund des divalenten Designs von Verbindung **101** wurde im weiteren Verlauf der Analyse ermittelt, dass es sich hierbei um cyclische Strukturen mit unterschiedlicher Ordnung handelt. So entspricht das größere Aggregat (n_g) dem cyclischen Tri- bzw. Tetramer, während die kleinere Struktur (n_k) dem cyclischen Dimer zugeordnet werden konnte.

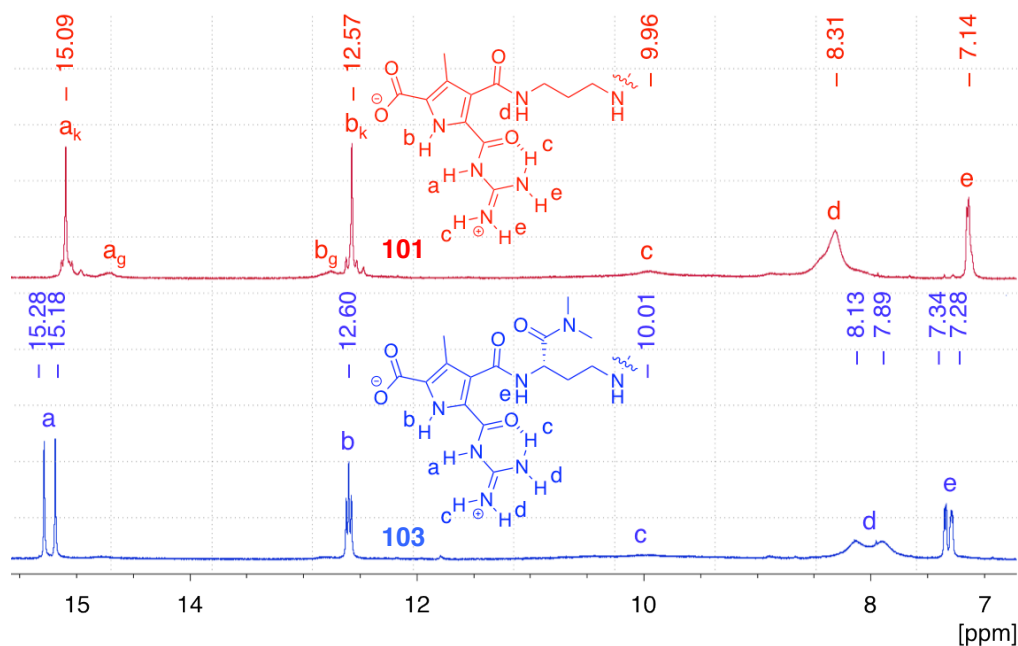


Abb. 4.5.19 Der ^1H -NMR-spektroskopische Vergleich der NH-Protonen bei den Molekülen **101** und **103** zeigt, dass bei letzterem eine deutliche Aufspaltung der NH-Signale vorliegt. Des Weiteren scheint bei dem divalenten Zwitterion **103** nicht wie bei Verbindung **101** zwei unterschiedliche Aggregationsformen vorzuliegen (DMSO- D_6 ; 10 mM; $\delta = 15.5\text{--}6.6$).

Die divalente Verbindung **103** scheint dagegen lediglich in einer Aggregationsform vorzuliegen, da analoge Signale einer größeren Struktur (n_g) wie bei Verbindung **101** nicht detektiert werden können. Stattdessen ist in dem ^1H -Spektrum dieser Verbindung in dem NMR-Bereich von $\delta = 15.5$ bis $\delta = 6.6$ lediglich der Datensatz einer Spezies nachweisbar (Abbildung 4.5.19 unten). Hierbei sind die Signale sowohl in ihrer Position auf der NMR-Skala, als auch bezüglich ihrer Linienbreite dem Datensatz der kleineren Spezies (n_k) von Verbindung **101** sehr ähnlich. Deutlich abweichend hierzu kann bei der Verbindung **103** jedoch eine Aufspaltung der Signale in eine deutliche Feinstruktur beobachtet werden. So spaltet das Signal des Guanidiniocarbonylamid-NHs **a** um ca. $\Delta\delta = 0.1$ zu einem Duplett auf. Bei den Pyrrol-NH-Signalen **b** kann ein Triplet mit einer Kopplungskonstante von ca. 11.6 Hz detektiert werden. Sogar bei den Guanidinio-NH-Signalen der nicht direkt an der Dimerisierung beteiligten Protonen können zwei individuelle Signale **d** bei $\delta = 8.13$ und $\delta = 7.89$ nachgewiesen werden. Im Falle der peripheren Amid-NH-Signale **e** kann ein Triplet bei $\delta = 7.34$ und ein Duplett bei $\delta = 7.27$ detektiert werden. Nur bei den Signalen der an der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-NH-Protonen **c** kann keine Aufspaltung beobachtet werden, wobei der eindeutige Beweis hierfür durch die sehr starke Linienbreite erschwert wird. Somit kann in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden, dass ebenfalls eine analoge Veränderung des Signals im Vergleich zur Verbindung **101** vorliegt.

Zunächst kann anhand des ^1H -NMR-Spektrums vermutet werden, dass abweichend zur bereits beschriebene divalenten Verbindung **101** bei dem Zwitterion **103** lediglich eine Aggregationsform durch die Messung erfasst wurde. Dies konnte durch begleitende DOSY-NMR-Messungen dahingehend bestätigt werden, dass lediglich ein hydrodynamischer Durchmesser von ca. 1.92 nm ermittelt wurde. Diese Größenordnung liegt in sehr guter Übereinstimmung mit dem ebenfalls durch DOSY-NMR-Messungen bestimmten hydrodynamischen Durchmesser des kleineren Aggregates von **101** (1.94 nm). Diese Struktur wurde dem cyclischen Dimer zugeordnet, wodurch die Vermutung nahe liegt, dass die korrespondierenden Signale der Verbindung **103** die gleiche Aggregationsform beschreiben. Allerdings scheint bei dieser Verbindung eine strukturelle Besonderheit die Aufspaltung der Signale zu bewirken. Im Falle der peripheren Amid-NH-Signale **d** lässt sich dies durch die unterschiedlichen funktionellen Gruppen neben dem Amid-Stickstoffatomen erklären. In einem Fall liegt eine unsubstituierte CH_2 -Gruppe vor, wodurch bei der betrachteten 3J -Kopplung konsequenterweise ein Triplet verursacht wird. Neben dem zweiten Amid-NH-Signal **d** ist jedoch abweichend hierzu die mit Dimethylamid substituierte Methylenfunktion lokalisiert. Folglich wird durch die CH-Funktion bei der 3J -Kopplung lediglich ein Duplett gebildet.

Bei den restlichen Signalen **a**, **b** und **d** kann eine analoge Erklärung durch strukturelle Unterschiede jedoch nicht erfolgen. Allerdings wurde anhand des Vergleiches der ^1H -NMR-Spektren mit Verbindung **101** bereits vermutet, dass die verantwortliche Aggregationsform dem cyclischen Dimer des divalenten Zwitterions **103** entspricht. Anhand der später beschriebenen UV-Verdünnungsreihe dieser Verbindung **103** wird des Weiteren bewiesen werden, dass bei ihrer kleinsten Aggregationsform die periphere Amidbindung parallel zur Pyrrolebene orientiert vorliegt. Durch diese strukturelle Eigenschaft könnte das charakteristische Verhalten der beschriebenen ^1H -NMR-Signale bedingt werden. Einerseits kann die Ursache der charakteristischen Aufspaltung der Signale in dem unsymmetrischen Aufbau des Moleküls gefunden werden, da folglich zwei unterschiedliche Molekülhälften vorliegen. Somit wären die betrachteten Protonen der jeweiligen Zwitterionen nicht identisch. Allerdings kann dies nicht das Zustandekommen des Triplets im Falle der Pyrrol-NH-Protonen **b** des korrespondierenden Spektrums in Abbildung 4.5.19 erklären. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in skalaren Kopplungen mit Wasserstoffatomen benachbarter Gruppen gefunden werden. Allerdings konnten solche Kopplung bei der Verbindung **101** nicht beobachtet werden. Folglich können die beiden eben genannten Effekte nicht die Ursache der beobachteten Aufspaltung sein.

Eine andere Ursache für das Triplet der Pyrrol-NH-Protonen **b** kann jedoch in der Anwesenheit des Stereozentrums und somit der Erzeugung eines diastereotopen

Zentrums in der gebildeten Struktur des cyclischen Dimers bestehen. Da diastereotopie Wasserstoffe in ^1H -NMR-Spektren ein zweifaches Signal ergeben können, kann das Triplet der Pyrrol-NH-Protonen durch eine Überlagerung zweier Dubletts zustande kommen.

Dass die dimere Form der beiden propylenverbrückten Verbindungen **101** und **103** einen analogen strukturellen Aufbau aufweisen, kann ebenfalls anhand des Vergleiches des entsprechenden Hochfeldbereich der CH-Signale von $\delta = 1.5$ bis $\delta = 5.2$ nachgewiesen werden. Ein direkter Vergleich dieses spektralen Bereichs zwischen den Verbindungen **101** und **103** ist in Abbildung 4.5.20 wiedergegeben.

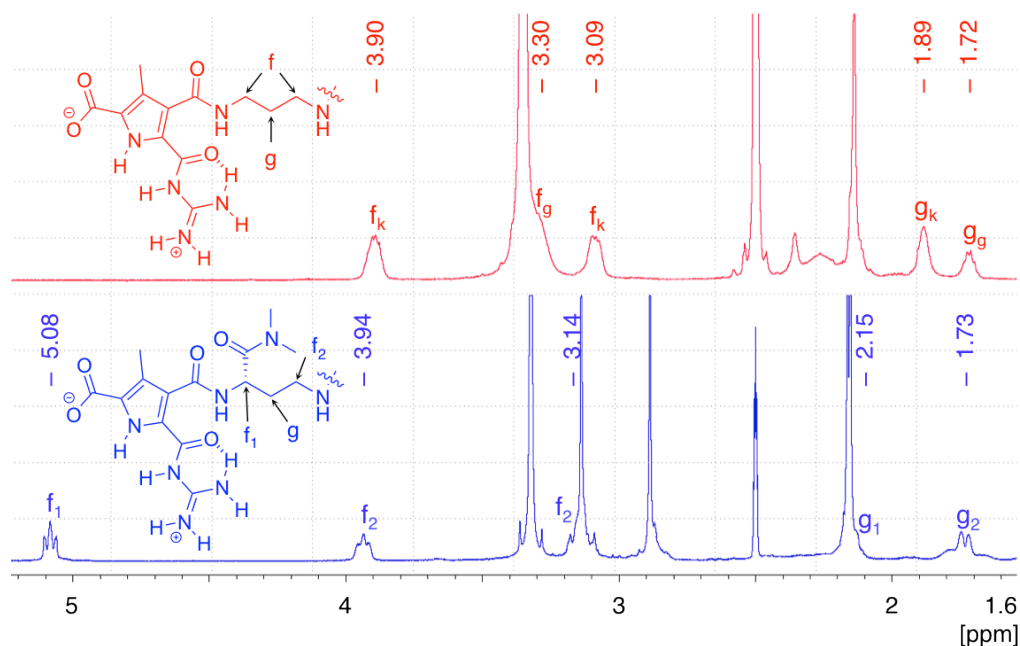


Abb. 4.5.20 Anhand des Vergleichs der jeweiligen ^1H -NMR-Spektren von $\delta = 1.5$ bis $\delta = 5.2$ der Verbindungen **101** und **103** wird anhand der nahezu identischen Verschiebung der korrespondierenden Signale der analoge strukturelle Aufbau der cyclischen Dimere deutlich (DMSO- D_6 ; 10 mM).

In Analogie zu den ^1H -NMR-Spektren der NH-Signale kann auch im Hochfeldbereich von $\delta = 1.5$ bis $\delta = 5.2$ bei der Verbindung **103** lediglich der Signalsatz einer Aggregationsform nachgewiesen werden. So können keine analogen Signale der größeren Aggregationsform n_g des Zwitterions **103** detektiert werden. Ansonsten scheint der strukturelle Aufbau der beiden jeweiligen Aggregate der Verbindungen **101** und **103**, abgesehen von der zusätzlichen Dimethylamid-Funktion, nahezu identisch zu sein. Dies kann aufgrund der sehr geringen Unterschiede bezüglich ihrer jeweiligen Verschiebung auf der NMR-Skala der korrespondierenden Signalen $f_2 \leftrightarrow f_k$ bzw. $g_2 \leftrightarrow g_k$ der entsprechenden Methylenfunktionen geschlussfolgert werden. Allerdings können bei dem Molekül **103** abweichend zur Verbindung **101** zwei zusätzliche Signale f_1 bei $\delta = 5.08$ und

g_1 bei $\delta = 2.15$ detektiert werden. Ersteres Signal stellt hierbei die CH -Einheit mit der zusätzlichen Dimethylamid-Funktion dar (vergleiche Abbildung 4.5.20). Bei den Signalen g_1 und g_2 handelt es sich jeweils um den Datensatz der zentralen Methylenfunktion g . Der eindeutige Beweis hierfür wurde durch ein COSY-NMR-Experiment erbracht, bei dem beide Protonen über eine 2J -Kopplung miteinander korrelieren (Abbildung 4.5.21). Im Gegensatz zu dem bereits beschriebenen divalenten Zwitterion **101** spaltet diese zentrale Methylenfunktion g bei der Verbindung **103** zu einem doppelten Datensatz auf. Dies kann ebenfalls durch die direkte Nachbarschaft zu dem Stereozentrum verursacht werden.

Um mehr Informationen bezüglich der eindeutigen Zuordnung der einzelnen Protonensignale der Methylenfunktionen zu erlangen, wurde von Verbindung **103** ein COSY-NMR-Experiment durchgeführt. Hierdurch wurde ebenfalls eine strukturelle Aufklärung des betrachteten cyclischen Dimers ermöglicht. Das Ergebnis dieser Messung in dem Bereich von $\delta = 1.5$ bis $\delta = 5.2$ ist in Abbildung 4.5.21 wiedergegeben.

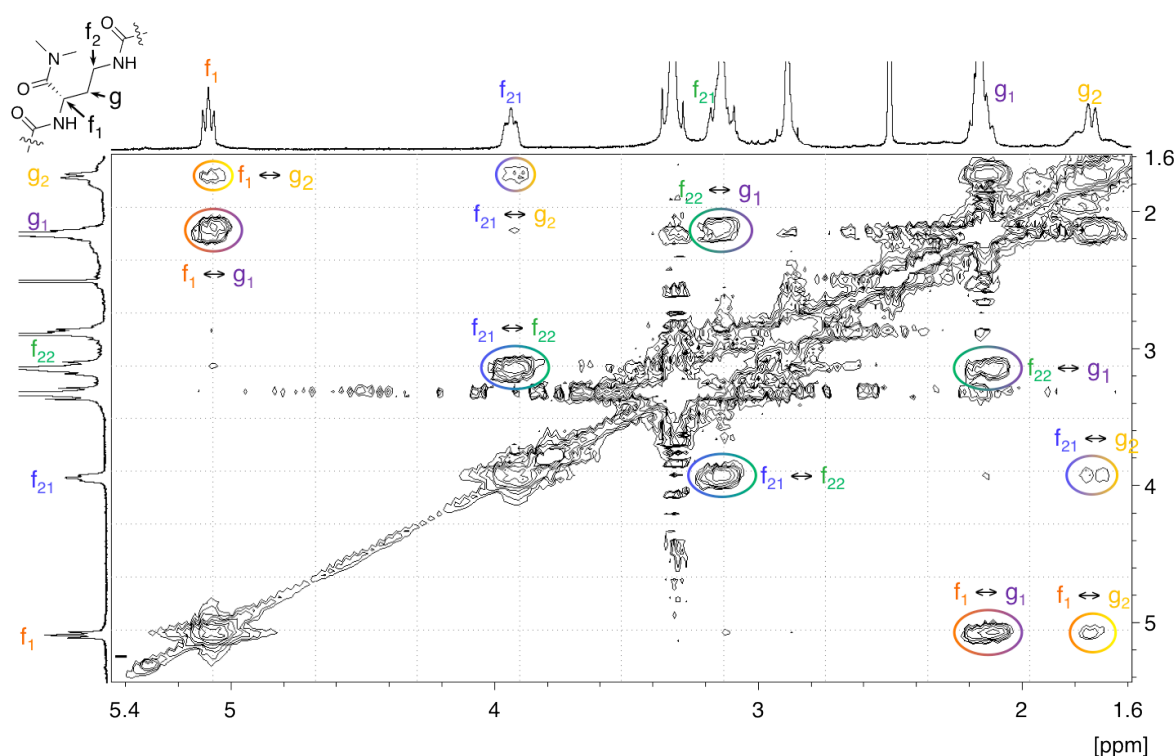


Abb. 4.5.21 Anhand des COSY-NMR-Experiments von Verbindung **103** kann die räumliche Struktur des Dimers weitestgehend aufgeklärt werden (DSMO- D_6 ; 10 mM).

Das abgebildete COSY-NMR-Experiment wurde dermaßen durchgeführt, dass lediglich die 2J - und 3J -Kopplungen ein entsprechendes Kreuzsignal ergeben. Folglich können nur Signale von Protonen einer CH_2 -Funktion, oder von Methylenfunktionen in direkter Nachbarschaft detektiert werden. Somit ist es nicht überraschend, dass zwischen dem Proton f_1 der Methylenfunktion mit dem Stereozentrum und den Signalen g_1 und g_2 der

zentralen Methylenfunktion deutliche Kreuzsignale existieren. Hierbei kann jedoch ein deutlicher Unterschied in den Intensitäten beobachtet werden. So ist das Kreuzsignal $f_1 \leftrightarrow g_1$ wesentlich intensiver als das korrespondierende Signal $f_1 \leftrightarrow g_2$. Ein sehr ähnlicher Effekt kann bei den entsprechenden Signalen der Methylenfunktion in direkter Nachbarschaft zu dem Amid-Stickstoffatom ohne Stereozentrum f_{21} bzw. f_{22} beobachtet werden. So wird zunächst ein sehr intensives Kreuzsignal zwischen den beiden Protonen $f_{21} \leftrightarrow f_{22}$ detektierbar. Dies ist nicht verwunderlich, da es sich hierbei um eine 2J -Kopplung von zwei Protonen einer CH_2 -Gruppe handelt. Allerdings kann bei diesen Protonen jeweils nur zu einem benachbarten Wasserstoffatom eine 3J -Kopplung nachgewiesen werden. Während zwischen $f_{21} \leftrightarrow g_2$ bzw. $f_{22} \leftrightarrow g_1$ eindeutig eine Kopplung besteht, kann in dem jeweiligen anderen Fall $f_{21} \leftrightarrow g_1$ bzw. $f_{22} \leftrightarrow g_2$ diesbezüglich keine Korrelation nachgewiesen werden.

Anhand des COSY-NMR-Experimentes der Verbindung **101** des vorherigen Kapitels konnte lediglich bewiesen werden, dass es sich bei den beiden Signalen f_k um diastereotope Protonen handelt (vergleiche Abbildung 4.5.9). Da jedoch ein ansonsten symmetrisches Molekül betrachtet wurde, konnten keine weiteren Hinweise bezüglich des strukturellen Aufbaus der Aggregationsform erhalten werden. Wie bereits erwähnt, liegt die Vermutung nahe, dass die cyclischen Dimere von beiden Verbindungen **101** und **103** abgesehen von der zusätzlichen Dimethylamid-Funktion eine ansonsten sehr ähnlich Struktur aufweisen. Folglich können aufgrund des asymmetrischen Molekülaufbaus bei der Verbindung **103** anhand des COSY-NMR-Experimentes Informationen bezüglich des strukturellen Aufbaus der betrachteten Aggregation erhalten werden. Grundlage hierfür ist, dass die gebildete Struktur energetisch unterschiedlich stabile Konformere aufweist. Hieraus resultiert, dass ein Konformer im deutlichen Überschuss vorliegt. Des Weiteren sind die betrachteten Protonen durch die relativ hohe Barriere der Isomerisierung in ihrer jeweiligen Orientierung zueinander fixiert. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass bei COSY-NMR-Experimenten die Intensität der Kreuzkorrelation von den jeweiligen Diederwinkeln der betrachteten Protonen abhängt.^[127] Diese Abhängigkeit kann anhand der Karplus-Kurve abgeleitet werden, die exemplarisch in Abbildung 4.5.22 wiedergegeben ist.

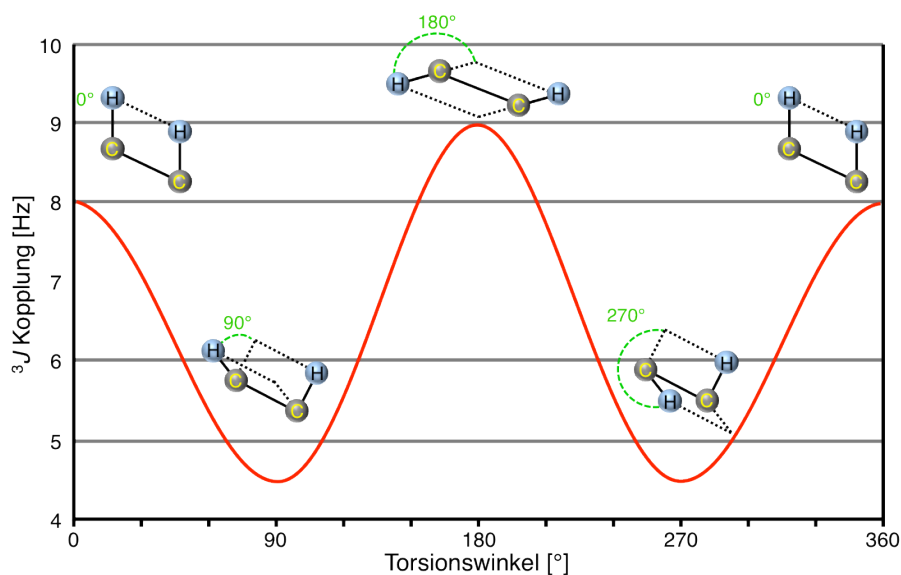


Abb. 4.5.22 Die Karplus-Kurve gibt den Zusammenhang des Diederwinkels zwischen zwei CH-Bindungen und der daraus folgenden 3J -Kreuzkorrelation an. Hierbei wird die größte Intensität bei einem Diederwinkel von 180° und die geringste bei 90° bzw. 270° erhalten. Ein lokales Maximum der 3J -Kreuzkorrelation wird hierbei bei einem Diederwinkel von 0° erzeugt.

Anhand der dargestellten Abhängigkeit der 3J -Kopplung zu den jeweiligen Diederwinkeln wird deutlich, dass bei einem Diederwinkel von 180° ein 3J -Kreuzsignal zwischen zwei Protonen die größte Intensität erhält. Ein geringfügig weniger intensives Signal wird bei einem Diederwinkel von 0° erzeugt. Entscheidend ist, dass bei einem Diederwinkel von 90° bzw. 270° das korrespondierende Kreuzsignal die geringste Intensität erhält. Folglich können anhand von COSY-NMR-Experimenten Hinweise bezüglich der Orientierung der Protonen von benachbarten Methyleinheiten erhalten werden. Unter Berücksichtigung dieser theoretischen Grundlagen können bei der Betrachtung des COSY-NMR-Spektrums in Abbildung 4.5.21 mehrere Informationen erhalten werden. Einerseits kann anhand der Intensitäten der jeweiligen Kreuzsignale eindeutig die jeweilige Stellung der betrachteten CH-Protonen zueinander ermittelt werden.

Anhand der jeweiligen Kreuzsignale zwischen dem Proton f_1 und g_1 bzw. g_2 kann folglich geschlussfolgert werden, dass die CH-Bindungen von f_1 und g_1 parallel zueinander stehen. Andererseits sind die CH-Bindungen von f_1 und g_2 nahezu senkrecht zueinander. Eine analoge Zuordnung kann ebenfalls zwischen den Protonen der Methylenfunktion ohne Stereozentrum f_{21} bzw. f_{22} und den Protonen der zentralen Methylenfunktion g_1 und g_2 getroffen werden. So sind die jeweiligen CH-Bindungen von $f_{21} \leftrightarrow g_2$ bzw. $f_{22} \leftrightarrow g_1$ parallel zueinander, während die umgekehrte Konstellation $f_{21} \leftrightarrow g_1$ bzw. $f_{22} \leftrightarrow g_2$ senkrecht zueinander orientiert. Da eindeutig die beschriebenen Kreuzsignale zwischen den einzelnen Methylenprotonen bestehen, kann somit geschlussfolgert werden, dass die Struktur des betrachteten Aggregates in seiner Konformation fixiert bzw. deutlich

bevorzugt vorliegen muss. Würde andererseits ein schneller Wechsel zwischen zwei Konformeren erfolgen, könnte keine bevorzugte Orientierung zwischen den jeweiligen Protonen nachgewiesen werden.

Zur weiteren Bestätigung dieser strukturellen Ergebnisse wurden zusätzliche Kraftfeldrechnungen des Dimers von **103** angefertigt. Das Ergebnis dieser Berechnung ist Abbildung 4.5.23 abgebildet.

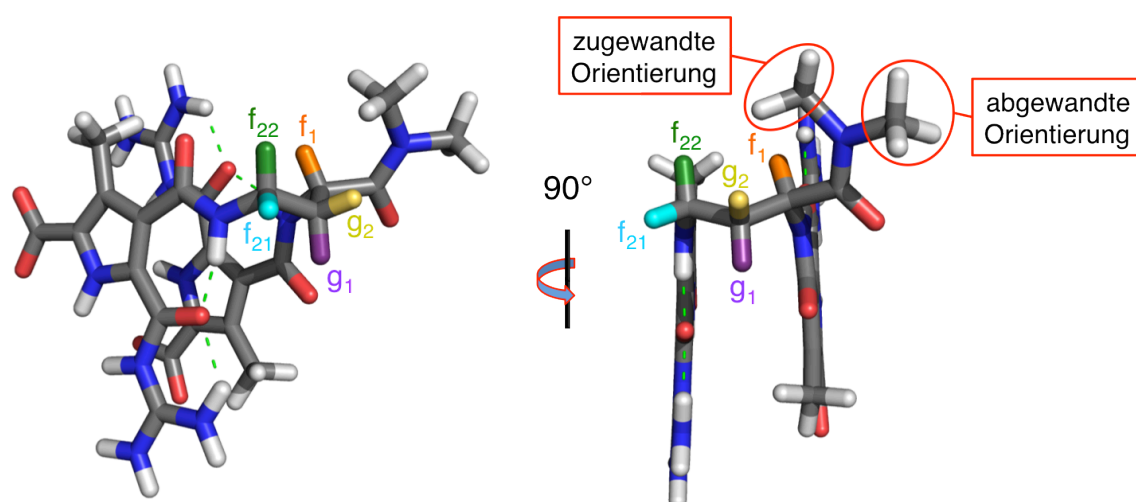


Abb. 4.5.23 Die Struktur der Kraftfeldrechnungen des Dimers von **103** bestätigen die Ergebnisse des COSY-NMR-Experimentes, da jeweils zwei CH-Bindungen parallel bzw. senkrecht zueinander stehen. Des Weiteren wird deutlich, dass bei dieser Konformation eine Methylgruppe der Dimethyl-Amid-Funktion von der Struktur weg und eine zu ihr hin orientiert vorliegt. Der Übersicht halber ist nur einer Hälfte des cyclischen Dimers abgebildet (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 20000 Iterationsschritte).

Bei dem Vergleich der Kraftfeldrechnung und dem COSY-NMR-Experiment kann eine große Analogie erkannt werden. So ist bei der zentralen Methylenfunktion ein Proton parallel zu dem Wasserstoffatom der chiralen Methylenfunktion $f_1 \leftrightarrow g_1$ während das andere $f_1 \leftrightarrow g_2$ senkrecht dazu steht. Das gleiche Ergebnis kann bei der Methylenfunktion neben dem Amid-Stickstoffatom (f_{21} bzw. f_{22}) und der zentralen Methylenfunktion beobachtet werden. So sind je zwei CH-Bindungen parallel zueinander orientiert ($f_{21} \leftrightarrow g_2$ bzw. $f_{22} \leftrightarrow g_1$) während die jeweilige andere Orientierung senkrecht zueinander ist ($f_{21} \leftrightarrow g_1$ bzw. $f_{22} \leftrightarrow g_2$).

Auffällig bei der berechneten Struktur des Dimers ist, dass bei dem Dimethylamid an dem Stereozentrum eine Methylgruppe zu der Struktur hin orientiert vorliegt, während die andere von der Struktur weg steht. Hierbei kommt die zugewandte Methylfunktion in die räumliche Nähe der verbrückenden Einheit. Diese strukturelle Besonderheit sollte folglich durch ein NOESY-NMR-Experiment nachweisbar sein. Dies entspricht einem 2D-NMR-Experiment, bei dem zwei Protonen ein Kreuzsignal ergeben, die in räumlicher Nähe zueinander stehen. Folglich wurde zur weiteren Verifizierung der berechneten Struktur ein

NOESY-NMR-Spektrum einer 10 mM Lösung des divalenten Zwitterions **103** in $\text{DSMO-}D_6$ angefertigt (Abbildung 4.5.24).

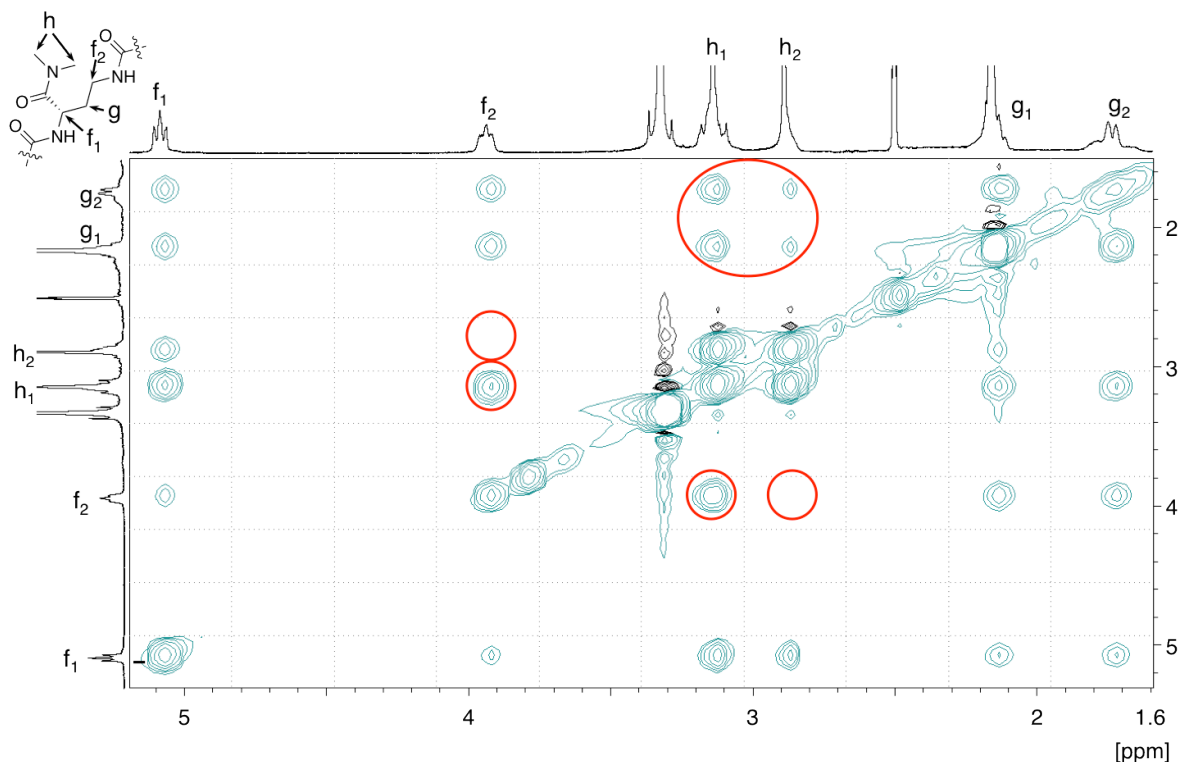


Abb. 4.5.24 Anhand des NOESY-NMR-Spektrums einer 10 mM Lösung des divalenten Zwitterions **103** in $\text{DSMO-}D_6$ kann der strukturelle Aufbau des berechneten Dimers von **103** weitestgehend bestätigt werden.

Anhand des NOESY-NMR-Spektrums können bei den beiden Methylgruppen (h_1 bzw. h_2) der Dimethylamid-Funktion unterschiedlich intensive Kreuzsignale zu den Methylenfunktionen der verbrückenden Propyleneinheit detektiert werden. So sind bei der Methyleinheit h_1 sowohl zu der zentralen Methylenfunktion g als auch zu der achiralen Methylengruppe f_2 deutliche Kreuzsignale sichtbar. Bei der anderen Methyleinheit h_2 können dagegen wesentlich weniger intensive ($h_2 \leftrightarrow g$) bzw. überhaupt keine Signale ($h_2 \leftrightarrow f_2$) detektiert werden. Dies deutet darauf hin, dass die Methylgruppe h_1 in größerer räumlicher Nähe zu der verbrückenden Einheit zwischen den Zwitteriondimern ist, als im Vergleich dazu die andere Methylgruppe h_2 .

Zusammenfassend kann durch die Kombination der 2D-NMR-Experimente und der Kraftfeldrechnungen sowohl die Existenz, als auch der strukturelle Aufbau des cyclischen Dimers der Verbindung **103** weitestgehend bestätigt werden. Des Weiteren scheint die Dimethylamid-Funktion der verbrückenden Einheit als konformativer Anker zu dienen, da lediglich ein Konformer des gebildeten Aggregates in Lösung vorzuliegen scheint. Bei der zuvor beschriebenen Verbindung **101** wurde vermutet, dass sowohl unterschiedliche Konformere, als auch unterschiedliche Aggregationsformen in Lösung vorliegen. Bei den

temperaturabhängigen ^1H -NMR-Experimenten des zuvor beschriebenen divalenten Zwitterions **101** konnten keine eindeutigen Hinweise für die Barriere der Isomerisierung festgestellt werden. Hierbei schienen unterschiedliche Aggregationsformen die eindeutige Analyse zu verfälschen (vergleiche Kapitel 4.5.3.1). Bei der in diesem Kapitel beschriebenen Verbindung **103** konnte jedoch bereits anhand der 2D-NMR-Experimente belegt werden, dass lediglich ein Konformer in Lösung vorliegt. Folglich könnte durch, zur Verbindung **101** analoge temperaturabhängige Messungen, die Barriere der Isomerisierung von dem cyclischen Dimer des divalenten Zwitterions **103** ermittelt werden. Aus diesem Grund wurden in dem Temperaturintervall von 298 K bis 393 K ^1H -NMR-Spektren gemessen und miteinander verglichen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in den Abbildungen 4.5.25 und 4.5.26 zusammengefasst.

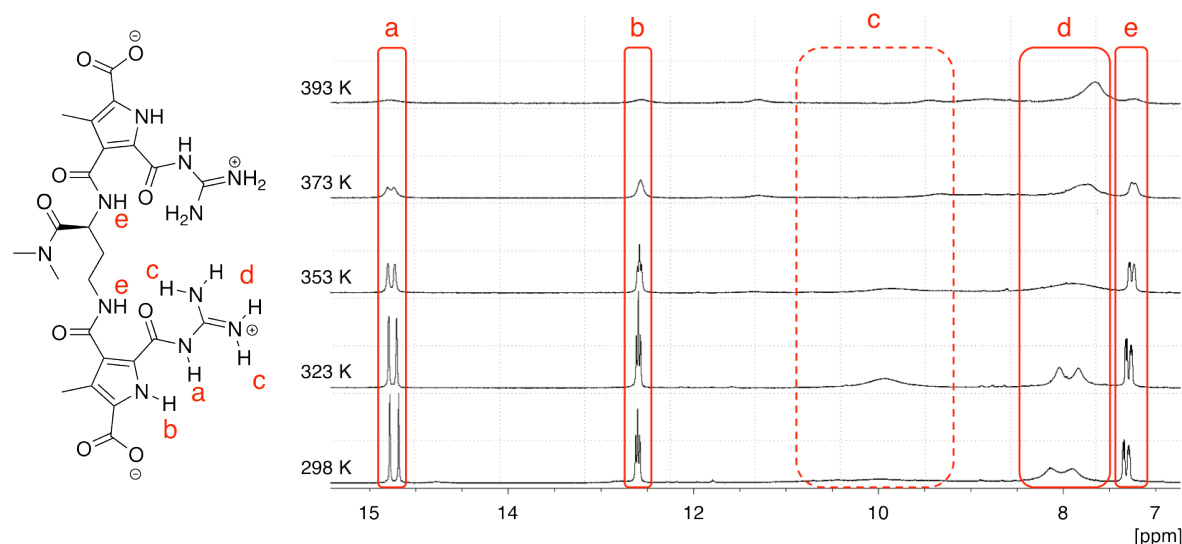


Abb. 4.5.25 Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindung **103** in dem Temperaturintervall von 298 K bis 393 K zeigen, dass die Dimerisierung der Bindungsstellen in diesem Temperaturbereich beständig ist (DSMO- D_6 , 10 mM, $\delta = 6.6\text{--}15.7$).

In diesem Temperaturintervall kann nahezu keine Verschiebung der charakteristischen ^1H -NMR-Signalen a, b und e festgestellt werden. Lediglich eine stetig zunehmende Linienbreite deutet auf einen schnelleren Protonenaustausch bei höheren Temperaturen hin. Abweichend hierzu kann jedoch bei dem Signal der nicht an der Dimerisierung beteiligten Guanidinio-NH-Protonen c eine leichte Hochfeldverschiebung beobachtet werden. Dieser Effekt kann jedoch in Analogie zu der Verbindung **101** auf die erhöhte Temperatur zurückgeführt werden (vergleiche Kapitel 4.5.3.1). Folglich kann für den Temperaturbereich von 298 K bis 393 K keine Dissoziation der zwitterionischen Bindungsstellen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist in guter Übereinstimmung zu dem Temperaturexperiment der Verbindung **101**, bei dem selbst bei einer Temperaturerhöhung auf 413 K keine Deaggregation detektiert wurde.

Bei dem divalenten Zwitterion **101** konnte jedoch in dem Hochfeldbereich von $\delta = 2.5$ bis $\delta = 4.2$ bei der Erhöhung der Temperatur die Entstehung eines neuen Datensatzes der CH_2 -Gruppen nachgewiesen werden (vergleiche Kapitel 4.5.3.1, Abbildung 4.5.12). Eine analoge Entwicklung bei der Erhöhung der Temperatur ließ sich jedoch bei der Verbindung **103** nicht nachweisen (Abbildung 4.5.26).

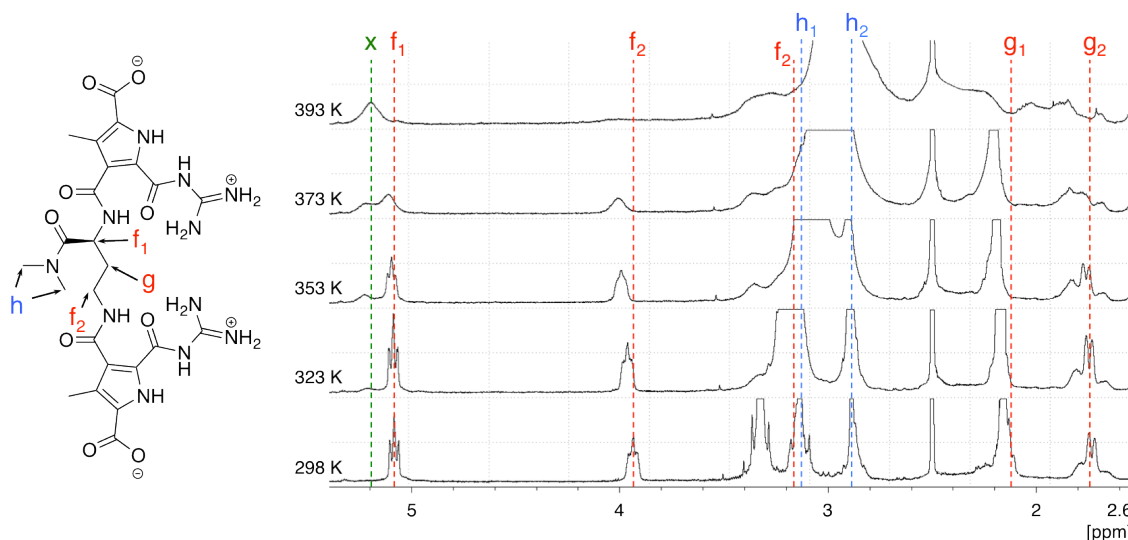


Abb. 4.5.26 Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindung **103** in dem Temperaturintervall von 298 K bis 393 K zeigen, dass die Signale der verbrückenden Einheit eine zunehmende Linienbreite erhalten. Eine eindeutige Zuordnung dieser Effekte kann jedoch aufgrund der Komplexität der Veränderungen nicht erfolgen (DMSO- D_6 , 10 mm, $\delta = 2.6\text{--}5.4$).

Bei der Erhöhung der Temperatur von 298 K auf 393 K kann bei allen Signalen der verbrückenden Einheit eine zunehmende Linienbreite beobachtet werden. So kann bei den Signalen der Methyleinheiten in direkter Nachbarschaft zu den Amid-Stickstoffatomen f_1 und f_2 ab 393 K kein eindeutiges Signal mehr beobachtet werden. Auch bei den Signalen der zentralen Methyleinheit des Linkers g_1 und g_2 ist eine eindeutige Zuordnung der Signale bei dieser Temperatur nicht mehr möglich, da sie von neuen Signalen überlagert werden. Insgesamt kann eine eindeutige Zuordnung der Signale durch die enorme Linienbreite des Wassersignals selbst bei den beiden Methyleinheiten h_1 und h_2 der Dimethylamid-Funktion nur eingeschränkt erfolgen. Parallel zu dieser Verbreiterung der Signale kann jedoch bereits ab 323 K die Entstehung eines neuen Signals x bei ca. $\delta = 5.19$ detektiert werden.

Bei Betrachtung der einzelnen Signale der verbrückenden Einheit von Verbindung **103** kann kein typisches Verhalten einer temperaturbedingten Isomerisierung beobachtet werden. Hierbei würden zunächst die Signale der diastereotopen Protonen eine zunehmende Linienbreite erhalten. Erst wenn die ursprünglichen Signale nicht mehr nachweisbar sind, kann im arithmetischen Mittel zwischen den ursprünglichen Signalen

bei einer weiteren Erhöhung der Temperatur die Entstehung eines neuen Signales beobachtet werden. Bei der Verbindung **103** kann zwar bis zu einer Temperatur von ca. 393 K die Linienverbreiterung der Signale bis zur ihrer Nachweisgrenze bestätigt werden. Allerdings kann bereits ab 323 K die Entstehung eines neuen Signals an unerwarteter Position auf der NMR-Skala detektiert werden. Folglich kann es sich bei dem beobachteten Effekt nicht um eine temperaturinduzierte Isomerisierung handeln. Vielmehr deutet die Entstehung des neuen Signals **x** bei ca. $\delta = 5.19$ zusammen mit dem Rauschen zwischen den ursprünglichen Signalen der zentralen Methyleinheit **g₁** und **g₂** auf die Bildung einer neuen Aggregationsform hin. Jedoch kann aufgrund des sehr komplexen neuen ¹H-NMR-Spektrums dieser Aggregationsform keine nähere Information über deren Struktur erhalten werden.

Allerdings kann bei dem Vergleich der jeweiligen temperaturabhängigen Verhalten der propylenverbrückten Verbindungen **101** und **103** ein eindeutiger Unterschied beobachtet werden. Während bei dem divalenten Zwitterion **101** bereits bei 368 K kein Signal der verbrückenden Einheit mehr nachweisbar ist, kann ein analoger Effekt bei der Verbindung **103** erst ab 393 K beobachtet werden. Eine Erklärung hierfür könnte darin gefunden werden, dass die Dimethylamid-Funktion bei **103** als konformativer Anker dient, wodurch die Barriere der Isomerisierung erhöht wird.

Nachdem die strukturelle Aufklärung der Aggregation von **103** durch 2D-NMR-Spektren ermöglicht wurde, wird im Folgenden deren UV-spektroskopisches Verhalten bezüglich einer Verdünnung analysiert. So konnte bereits bei der Verbindung **101** anhand des UV-Verdünnungsexperimentes bewiesen werden, dass eine konzentrationsabhängige Orientierung der peripheren Amidbindung vorliegt. So zeigte sich, dass bei hohen Konzentrationen eine senkrechte Orientierung dieser Amidbindung zur Pyrrolebene vorliegen muss. Bei einer Verdünnung erfolgt jedoch aufgrund der Deaggregation eine Umorientierung dieser Amidfunktion in eine parallele Stellung, wodurch einerseits die π -Orbitale der Amidbindung und des Pyrrolringes überlappen können. Andererseits wird eine zusätzliche **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem peripheren Amid und dem Carbonylsauerstoffatom ausgebildet. Beide Effekte bewirken eine bathochrome Verschiebung der UV-Absorptionsmaxima um ca. 20 nm. Parallel hierzu konnte jedoch bei dieser Verdünnung die Entstehung einer neuen Absorptionsbande bei 265 nm und einem isosbestischen Punkt bei 276 nm beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass ein weiterer Unterschied in der elektronischen Struktur der betrachteten Partikel vorliegt. Als Ursache hierzu könnten einerseits unterschiedliche Konformationsisomere oder eine strukturelle Besonderheit des gebildeten Aggregates in Frage kommen. Bei dem divalenten Zwitterion **103** wird aufgrund des konformativen Ankers in der

verbrückenden Einheit jedoch vermutet, dass lediglich ein Konformer in Lösung vorliegt. Folglich können anhand einer, zur Verbindung **101** analogen UV-Verdünnungsreihe, zusätzliche Information bezüglich der Ursache der zusätzlichen Absorptionsbande bei 265 nm ermittelt werden. Aus diesem Grund wurde von dem divalenten Zwitterion **103** ein UV-Verdünnungsexperiment von 0.13 mM bis 4 nM durchgeführt. Ein Vergleich der jeweiligen UV-Experimente der Verbindungen **101** und **103** ist in Abbildung 4.5.27 wiedergegeben.

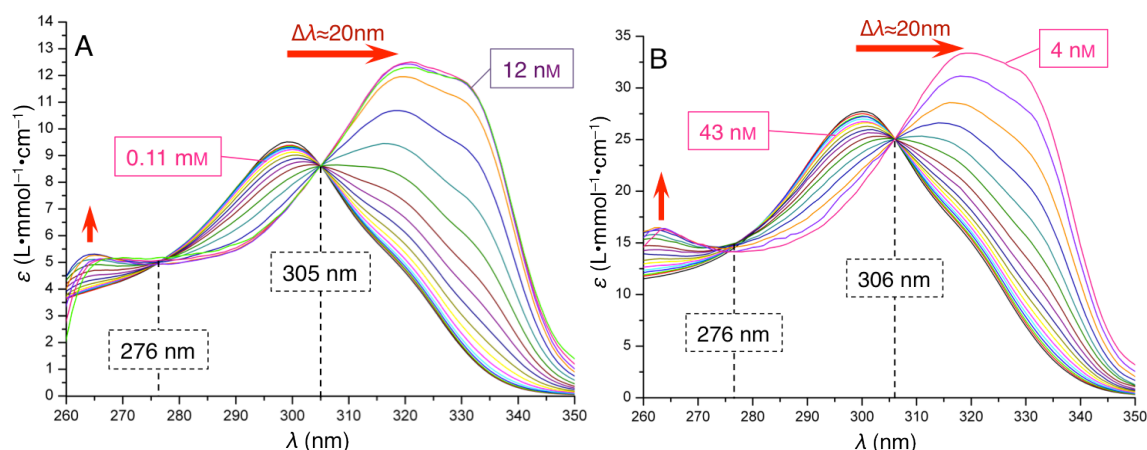


Abb. 4.5.27 Anhand des Vergleiches der jeweiligen molaren Extinktionskoeffizienten ε bei unterschiedlichen Wellenlängen λ der divalenten Zwitterionen **101** (A; 0.34 mM–8 nM) und **103** (B; 0.13 mM–4 nM) wird deren nahezu identisches Verhalten bezüglich einer Verdünnung sichtbar.

Der Vergleich der UV-Absorptionsspektren der divalenten Zwitterionen **101** und **103** belegt das nahezu identische Verhalten der beiden Verbindungen im Falle einer Verdünnung. So kann auch bei der Verbindung **103** unterhalb einer Konzentration von ca. 43 nM eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 20 nm beobachtet werden. Hierbei wird ebenfalls ein isosbestischer Punkt bei 306 nm gebildet. Abweichend zu dem divalenten Zwitterion **101** ist jedoch bei der Verbindung **103** die Deaggregation bei einer Konzentration von 4 nM noch nicht abgeschlossen, da hier noch kein konstantes Verhalten der molaren Extinktionskoeffizienten ε vorliegt.

Analog zu dem Molekül **101** kann ebenfalls das Entstehen einer neuen Absorptionsbande bei 265 nm und dem isosbestischen Punkt bei 276 nm detektiert werden. Folglich bestehen die einzigen nachweisbaren Unterschiede in einer geringeren kritischen Konzentration c_k im Falle der Verbindung **103**. Aufgrund der ebenfalls auftretenden Absorptionbande bei ca. 265 nm inklusive des isosbestischen Punktes bei ca. 276 nm kann davon ausgegangen werden, dass dieser Effekt nicht durch unterschiedliche Konformationsisomere verursacht wird. Ein bedeutendes Merkmal der propylenverbrückten divalenten Zwitterionen ist, dass die cyclischen Dimere starre und

vor allem gespannte Systeme bilden. Dies könnte einerseits bewirken, dass die Zwitteriondimere in eine größere Nähe zueinander gezwungen werden. Andererseits könnte die relativ kurze Verbrückung ebenfalls bewirken, dass die individuellen Zwitteriondimere nicht vollständig planar vorliegen. Beide Effekte können die elektronische Struktur der Zwitteriondimere deutlich beeinflussen, wodurch der weitere isosbestische Punkt erklärt werden könnte.

Zusammenfassend konnte anhand der Verbindung **103** einerseits die Anwesenheit eines cyclischen Dimers und folglich auch die Struktur dieser Aggregationsform weitergehend aufgeklärt werden. Somit kann im weiteren Verlauf der Untersuchungen der Einfluss einer größeren Länge der verbrückenden Einheit zwischen den Zwitteriondimeren analysiert werden.

4.5.3.2 Spektroskopische Analyse des divalenten Zwitterions **102**

Anhand der beiden propylenverbrückten Verbindungen **101** und **103** konnte gezeigt werden, dass drei Methylenheiten zwischen zwei zwitterionischen Bindungsmotiven ausreichen, um die Ausbildung von cyclischen Dimeren zu ermöglichen. Hierdurch werden gespannte Systeme gebildet, bei denen die periphere Amidbindung trotz der Ringspannung in einer parallelen Orientierung zur Pyrrolebene vorliegen. Im Folgenden wird analysiert, inwieweit sich die Aggregationseigenschaften eines divalenten Systems verändern, wenn die verbrückende Einheit zwischen den beiden Zwitterionen um eine zusätzliche Methylenheit verlängert wird. Zu diesem Zweck wurde zunächst von einer 10 mM Lösung der butylenverbrückten Verbindung **102** ein ^1H -NMR-Spektrum gemessen und mit dem Spektrum der propylenverbrückten Verbindung **101** verglichen. Diese Gegenüberstellung ist in Abbildung 4.5.28 wiedergegeben.

Bei der im Kapitel 4.5.3.1 beschriebene Verbindung **101** konnte bei einer 10 mM Lösung die Anwesenheit von zwei unterschiedlichen Aggregationsformen nachgewiesen werden. Dies zeichnete sich durch individuelle ^1H -NMR-Signalsätzen n_k und n_g aus, denen unterschiedliche hydrodynamische Radien zugeordnet werden konnten. So entsprechen die Signale des n_k -Signalsatzes einer kleineren Aggregation mit einem hydrodynamischen Radius von ca. 1.94 nm. Diese Struktur konnte weitergehend dem cyclischen Dimer von **101** zugeordnet werden. Der größeren Aggregation mit dem korrespondierenden Signalsatz n_g konnte ein hydrodynamischer Durchmesser von 2.28 nm zugeordnet werden. Eine eindeutige Zuordnung dieser Struktur konnte jedoch nicht eindeutig erfolgen, wodurch entweder das cyclische Tri- oder das Tetramer in Frage kommt.

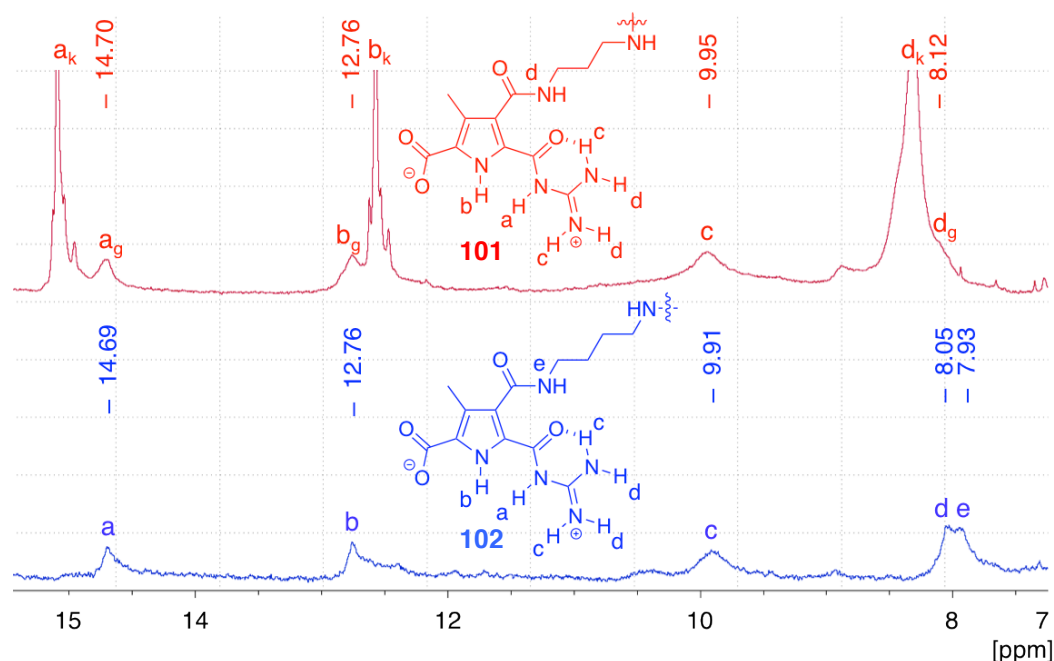


Abb. 4.5.28 Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der divalenten Zwitterionen **101** und **102** offenbart, dass bei der Verbindung **102** nur eine Aggregationsform vorliegt, bei der eine ähnliche Struktur der zwitterionischen Bindungsstelle wie bei dem größeren Aggregat von Verbindung **101** vorliegt (je 10 mM; DMSO- D_6).

Bei dem ^1H -NMR-Spektrum des butylenverbrückten divalenten Zwitterions **102** kann dagegen lediglich ein Signalsatz der für die Dimerisierung charakteristischen NH-Signale detektiert werden. Diese Signale **a–e** haben hierbei eine sehr große Ähnlichkeit zu dem Signalsatz der größeren Aggregationsform von Verbindung **101**. So weisen die korrespondierenden Signale eine identische Verschiebung auf der NMR-Skala auf. Des Weiteren ist eine sehr große Ähnlichkeit bezüglich ihrer Linienbreite und Intensität nachweisbar. Dies deutet darauf hin, dass bei den entsprechenden Aggregaten sowohl der strukturelle Aufbau der zwitterionischen Bindungsstelle, als auch die Größe der gebildeten Strukturen sehr ähnlich zueinander sind. Diese Vermutung kann durch parallel durchgeführte DOSY-NMR-Messungen einer 10 mM Lösung des divalenten Zwitterions **102** weitergehend bestätigt werden. Hierbei wurde lediglich ein hydrodynamischer Durchmesser von ca. 2.67 nm ermittelt, der in einer sehr guten Übereinstimmung mit dem hydrodynamischen Durchmesser von 2.28 nm der größeren Aggregationsform von Verbindung **101** liegt. Ein Hinweis auf eine analoge kleinere Aggregationsform konnte bei der Verbindung **102** weder durch eine Verdünnung der NMR-Lösung auf 0.1 mM noch durch andere NMR-Messtechniken ermittelt werden.

Um dennoch Informationen über die Rolle der peripheren Amidbindung auf die Aggregation, bzw. deren Orientierung zur Pyrrolebene bei unterschiedlichen

Konzentrationen zu ermöglichen, wurde eine zur Verbindung **101** analoge UV-Verdünnungsreihe angefertigt. Wird bei einer Verdünnung eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 20 nm und ein isosbestischer Punkt beobachtet, deutet dies darauf hin, dass eine Umorientierung der peripheren Amidbindung von einer senkrechten in eine parallele Orientierung zur Pyrrolebene stattfindet. Die direkte Gegenüberstellung der jeweiligen UV-Verdünnungsreihen der Verbindungen **101** und **102** ist in Abbildung 4.5.29 wiedergegeben.

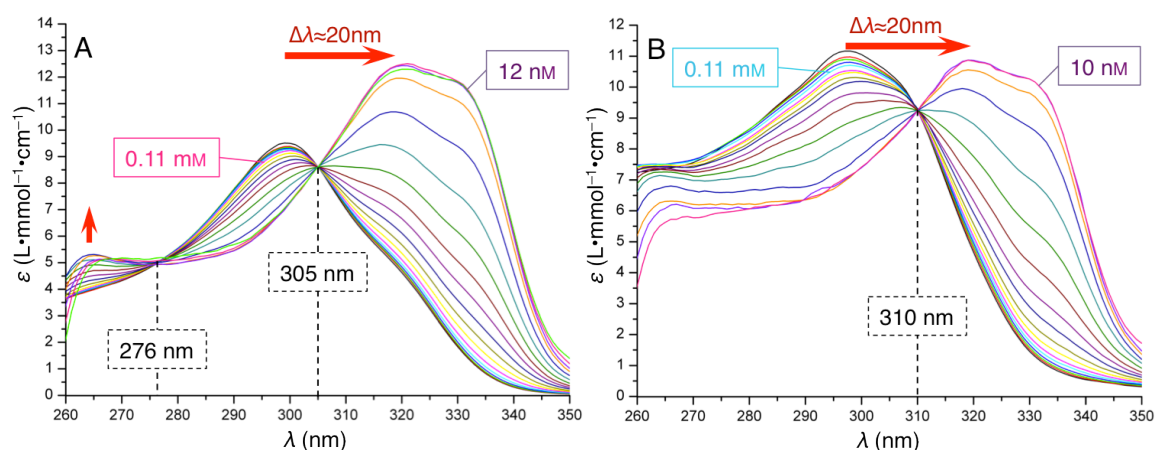


Abb. 4.5.29 Bei dem Direkten Vergleich der UV-Verdünnungsreihen von Verbindung **101** (A; 0,34 mM–8 nM) und **102** (B; 0,28 mM–8 nM) wird deren sehr ähnliches Verhalten bezüglich einer Verdünnung deutlich.

Bei dem direkten Vergleich der jeweiligen UV-Verdünnungen zwischen den Verbindungen **101** und **102** kann eine große Analogie beobachtet werden. So liegen bei beiden Verbindungen die Absorptionsmaxima bei hohen Konzentrationen bei ca. 298 nm. Des Weiteren kann jeweils bei einer Verdünnung unterhalb einer Konzentration von ca. 0,11 mM eine Rotverschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 20 nm registriert werden. Unterhalb einer Konzentration von ca. 10 nM (**101**) bzw. 12 nM (**102**) kann daraufhin keine Änderung der molaren Extinktionswerte mehr beobachtet werden. In beiden Fällen wird bei dieser bathochromen Verschiebung der Absorptionsmaxima ein isosbestischer Punkt detektierbar. Hierbei kann jedoch ein leichter Unterschied in der jeweiligen Position des isosbestischen Punktes nachgewiesen werden. Während dieser bei der bereits beschriebenen Verbindung **101** bei ca. 305 nm liegt, liegt er bei dem divalenten Zwitterion **102** bei ca. 310 nm. Analog zu dieser Divergenz kann ein weiterer Unterschied bei beiden Verbindungen beobachtet werden. So wurde bei dem divalenten Zwitterion **101** bei der Verdünnung die Entstehung einer neuen Absorptionsbande bei ca. 265 nm inklusive eines zusätzlichen isosbestischen Punktes bei 275 nm detektiert. Ein analoges Verhalten im Rahmen einer Verdünnung kann jedoch bei der Verbindung **102** nicht nachgewiesen werden.

Die genaue Ursache für die Entstehung der zusätzlichen Absorptionsbande und des isosbestischen Punktes bei der Verbindung **101** konnte bis zu diesem Zeitpunkt nicht genau ermittelt werden. Die Möglichkeit der Anwesenheit von unterschiedlichen Konformationsisomeren konnte jedoch bereits anhand von Verbindung **103** ausgeschlossen werden. Bei dieser wird durch den konformativen Anker ein Konformer der Aggregation deutlich begünstigt. Da hierbei jedoch ebenfalls sowohl die neue Absorptionsbande, als auch der isosbestische Punkt bei einer Verdünnung nachweisbar sind, kann diese Eigenschaft nicht durch unterschiedliche Konformere der Aggregation ausgelöst worden sein. Als eine weitere Erklärung könnten folglich strukturelle Besonderheiten der gebildeten Aggregate in Frage kommen. Bei den Verbindungen **101** und **103** konnte die Existenz der jeweiligen cyclischen Dimere belegt werden, wobei durch Kraftfeldrechnungen und den NMR-Analysen ein gespanntes System vorhergesagt wurde (vergleiche Kapitel 4.5.3.1 Abbildung 4.5.17). Folglich könnten bei diesen cyclischen Strukturen die jeweiligen Zwitteriondimere aufgrund der kurzen Verbrückung der Bindungsstellen in großer räumlicher Nahe zueinander stehen. Eine alternative Erklärung könnte auch darin bestehen, dass die Zwitteriondimere nicht vollständig planar vorliegen, sondern eine leicht gewinkelte Orientierung zueinander einnehmen. Durch diese strukturellen Besonderheiten könnten folglich zusätzliche Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Zwitteriondimeren verursacht werden. Diese **intermolekularen** Interaktionen könnten die zusätzliche Absorptionsbande verursachen. Bei analogen Kraftfeldrechnungen des potentiellen Dimers von Verbindung **102** konnte ein weitaus weniger gespanntes System ermittelt werden (Abbildung 4.5.30)

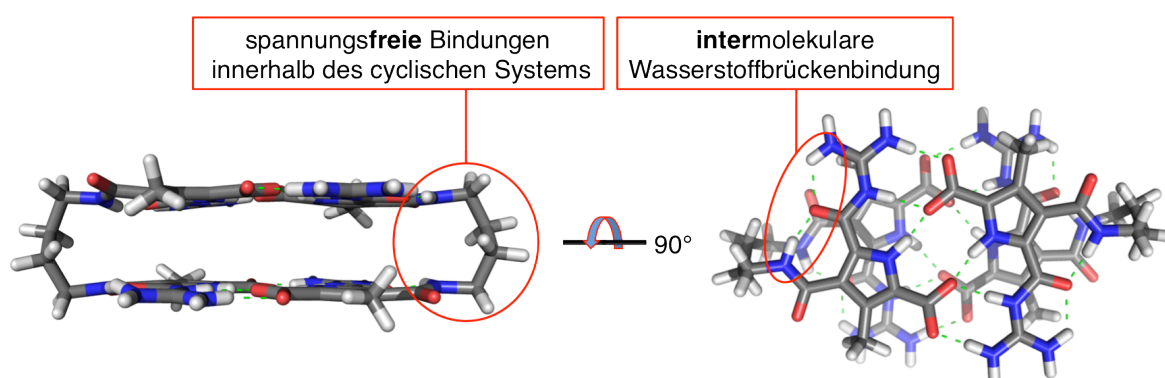


Abb. 4.5.30 Anhand der Kraftfeldberechnungen des potentiellen cyclischen Dimers der divalenten Verbindung **102** wird deutlich, dass die Länge der verbindenden Butyleneinheit ausreicht, um ein spannungsfreies System zu bilden (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 25000 Iterationsschritte).

Da bei der Verdünnungsreihe eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 21 nm inklusive eines isosbestischen Punktes bei 310 nm beobachtet werden kann, wurde bei den Berechnungen des cyclischen Dimers eine parallele Orientierung der

peripheren Amidbindung zur Pyrrolebene gewählt (vergleiche Abbildung 4.5.29). So wird bei der berechneten Struktur deutlich, dass keine ungewöhnlichen Bindungswinkel am äußeren Rand der gebildeten molekularen Schachtel wie bei den Berechnungen des Dimers der Verbindung **101** existieren (vergleiche Kapitel 4.5.3.1, Abbildung 4.5.17). Hierdurch können die Zwitteriondimere vollständig planar vorliegen und untereinander den jeweilig günstigsten Abstand zueinander einnehmen. Folglich könnte bei den divalenten Zwitterionen **101** und **103** die Propyleneinheit zwischen den zwitterionischen Bindungsmotiven die Ursache für die zusätzlichen Absorptionsbanden bei 265 nm und den isosbestischen Punkten bei 275 nm verursachen.

Da ansonsten jedoch der Prozess der Deaggregation bei der Verbindung **102** in nahezu dem identischen Konzentrationsbereich von 0.11 mM bis ca. 10 nM wie bei dem divalenten Zwitterion **101** erfolgt, kann für beide Verbindungen eine nahezu identische Aggregation vermutet werden. Dies wird auch bei einem Vergleich der jeweiligen Auftragungen des Anteils der linearen Aggregation gegen die Konzentration c deutlich (Abbildung 4.5.31).

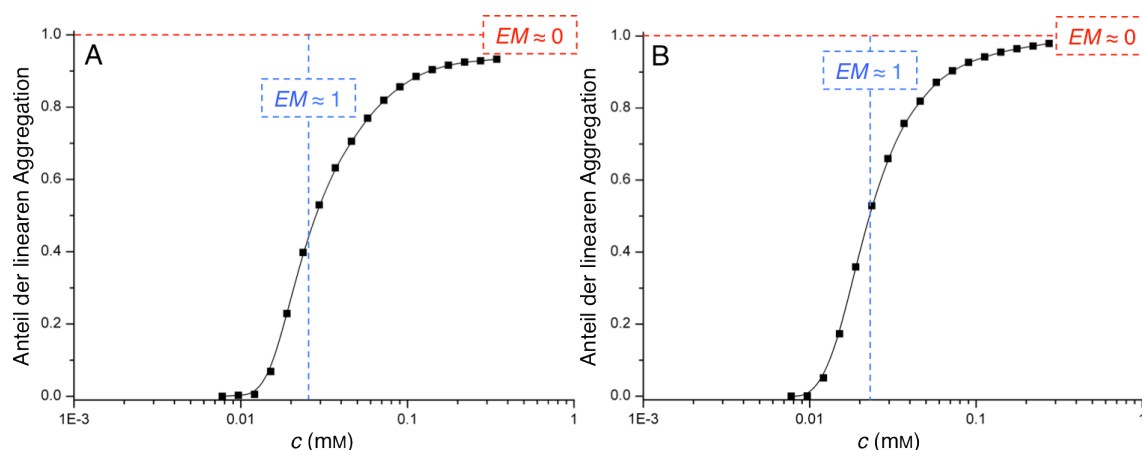


Abb. 4.5.31 Bei der Auftragung des Anteils der linearen Aggregation gegen die Konzentration c der beiden Verbindungen **101** (A) und **102** (B) wird deren analoges Aggregationsverhalten deutlich.

In beiden Fällen wurde bei der beschriebenen Auftragung davon ausgegangen, dass ein konzentrationsabhängiges Gleichgewicht zwischen einer cyclischen und einer linearen Aggregaten vorliegt. Da unterhalb von ca. 10 nM in beiden Fällen keine Veränderungen der jeweiligen molaren Extinktionskoeffizienten festgestellt werden können, wurde angenommen, dass unterhalb dieser Konzentration sämtliche Moleküle in ihrer cyclischen Form vorliegen. Der Zustand der vollständigen linearen Aggregation konnte wie bereits in Kapitel 4.5.3.1 durch die iterative Anpassung der Datenpunkte an die Formel $F.1$ ermittelt werden (Anhang 8.3.3–8.8.4).

Bei dem direkten Vergleich der Auftragungen des Anteils der linearen Aggregation in Abbildung 4.5.31 wird deutlich, dass ein nahezu identisches Aggregationsverhalten der divalenten Zwitterionen **101** und **102** vorliegt. So kann in beiden Fällen eine effektive Molarität nahe eins festgestellt werden. Dies wird vor allem anhand der theoretischen Auftragungen der Werte für eine maximale ($EM = 1$) und einer minimale ($EM = 0$) effektive Molarität deutlich. Hierbei wurde für den Fall von $EM \approx 1$ die senkrechte Ausgleichsgerade bei einer Konzentration gewählt, bei der die Hälfte des Materials in einer linearen Aggregation vorliegt.

Folglich kann abgesehen von der zusätzlichen Absorptionsbande bei ca. 265 nm und dem isosbestischen Punkt bei 275 nm bei der UV-Verdünnungsreihe der Verbindung **101** eine nahezu identische Aggregation der beiden divalenten Zwitterionen **101** und **102** vermutet werden. Zwar kann bei der butylenverbrückten Verbindung **102** kein eindeutiger Beweis eines zu **101** analogen cyclischen Dimers ermittelt werden. Allerdings kann aufgrund des sehr ähnlichen Verhaltens der Verbindungen bei einer Verdünnung davon ausgegangen werden, dass ebenfalls das cyclische Dimer die kleinste mögliche Aggregationsform der Verbindung **102** darstellt.

Folglich konnte anhand der spektroskopischen Methoden bewiesen werden, dass eine Propylenverbindung zwischen zwei zwitterionischen Bindungsmotiven notwendig ist, um cyclische Dimere zu ermöglichen. Diese stellen jedoch ein stark gespanntes und starres System dar, wodurch sich die jeweiligen Konformationsisomere energetisch deutlich unterscheiden. Erst durch eine Butyleneinheit zwischen den Bindungsmotiven wird ein relativ spannungsfreies System der cyclischen Dimere ermöglicht, wodurch die jeweiligen Zwitteriondimere ihre energetisch optimale Struktur einnehmen können.

Nachdem in diesem Kapitel der elektronische und strukturelle Aufbau der cyclischen Dimere von den Verbindungen **101–103** in Lösung aufgeklärt werden konnte, stehen in dem nächsten Abschnitt die Untersuchungen der jeweiligen Aggregationsform bei höheren Konzentrationen im Mittelpunkt. Diese werden durch mikroskopische Methoden wie AFM-, SEM- oder TEM-Messungen näher erläutert werden. Des Weiteren soll die Möglichkeit einer externen Schaltmöglichkeit der Aggregation durch die Veränderung der pH-Werte der untersuchten Lösungen untersucht werden.

4.5.4 Mikroskopische Untersuchungen der divalenten Verbindungen **101–103**

Im vorherigen Kapitel 4.5.3 konnte anhand von spektroskopischen Experimenten der divalenten Zwitterionen **101–103** gefolgert werden, dass parallel zu den cyclischen Strukturen auch höher geordnete Aggregate in Lösung vorliegen. Eine eindeutige Zuordnung des strukturellen Aufbaus dieser größeren Partikel war jedoch Aufgrund der sehr starken Linienbreite bei den NMR-Messungen nicht durchführbar. Es konnte lediglich ermittelt werden, dass bei hohen Konzentrationen die peripheren Amidbindungen senkrecht zur jeweiligen Pyrrolebene orientiert vorliegen müssen. In Analogie zu den bereits beschriebenen, monovalenten Systemen deutet dies auf eine **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen den monomeren Bausteinen hin. Da es sich bei den untersuchten Verbindungen um divalente Zwitterion handelt kann der Ring-Ketten-Mechanismus der Aggregation zugrunde gelegt werden. Folglich besteht die Möglichkeit, dass es sich bei den größeren, nichtidentifizierten Strukturen entweder um cyclische oder um eindimensionale Aggregationen handelt.

Zur genaueren Bestimmung des strukturellen Aufbaus dieser höher geordneten Aggregate wurden von den divalenten Zwitterionen **101–103** mikroskopische Experimente durchgeführt. Durch diese Messmethoden kann parallel auch die Möglichkeit der externen Schaltbarkeit der Aggregate durch die Variation der pH-Werte analysiert werden. So führt die Zugabe von Säure oder Base zu den divalenten Zwitterionen **101–103** dazu, dass sie in ihre korrespondierende diionische Form überführt werden. Hierdurch wird einerseits die Dimerisierung der vormals zwitterionischen Bindungsstellen gebrochen und andererseits ein bolaamphiphiler Charakter in den zuvor neutralen Molekülen erzeugt. Beide Effekte sollten durch deutliche Veränderungen in den jeweiligen Aggregationseigenschaften nachweisbar sein. So sind bei literaturbekannten Bolaamphiphilen unterschiedliche Strukturen abhängig von den jeweiligen Packungsparametern bekannt, die von Micellen über Vesikel bis hin zu Nanoröhren und flächigen Strukturen reichen.^[13,14]

Im Rahmen der Untersuchungen bezüglich der pH-Schaltbarkeit stellte sich jedoch heraus, dass lediglich die dikationische Form der Moleküle **101**•2H⁺–**103**•2H⁺ durch die Zugabe von Säure untersucht werden kann. Die dianionische Version der Verbindungen zeichnet sich durch eine sehr geringe Löslichkeit in DMSO aus, wodurch keine Analysen in Lösung durchgeführt werden konnten. Folglich wurden weder von der dianionischen Version der Verbindungen **101–103** noch von dem divalenten Zwitterion **43**, aufgrund der unzureichenden Löslichkeit in DMSO, mikroskopische Messungen durchgeführt.

4.5.4.1 Mikroskopische Messungen der Verbindung **101** bei unterschiedlichen pH-Werten

Von der propylenverbrückten Verbindung **101** ist sowohl von der zwitterionischen, als auch von der korrespondierenden dikationischen Version die Herstellung einer 10 mM Lösungen in DMSO möglich. Dazu wurden die jeweiligen Suspensionen bestehend aus den Zwitterionen und dem verwendeten DMSO zunächst auf 120 °C erhitzt und anschließend im Ultraschallbad behandelt. Daraufhin wurden von beiden Versionen zur Aufklärung der jeweiligen Aggregation AFM-Messungen angefertigt. Die experimentelle Durchführung dieser Messungen war analog zu den jeweiligen Messungen der monovalenten Verbindungen des Kapitels 4.4.4 bzw. 4.4.5.

Es zeigte sich, dass sowohl bei der zwitterionischen, als auch bei der dikationischen Spezies der Verbindung **101** bei Konzentration oberhalb von 0.5 mM eine vollständige Belegung der Oberfläche verursacht wird. Hierbei konnte weder eine strukturelle Zuordnung noch einer Abschätzung der Partikelgrößen ermittelt werden. Bei einer Konzentration von 0.1 mM sind jedoch in beiden Fällen eindeutig Partikel detektierbar (Abbildung 4.5.32).

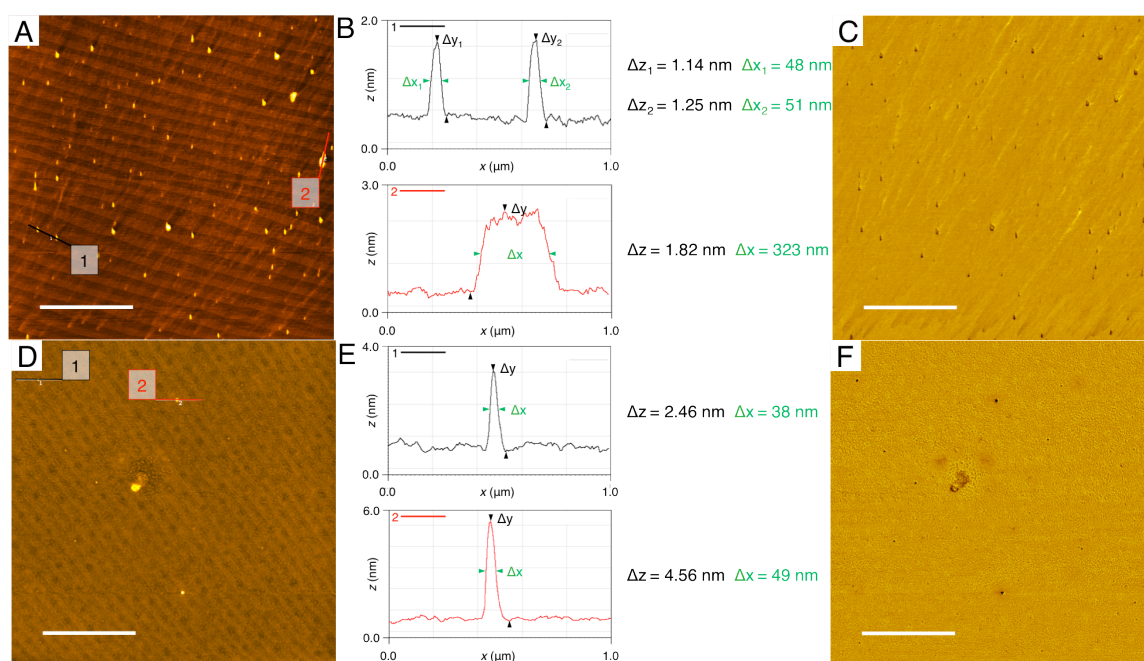


Abb. 4.5.32 Anhand der AFM-Höhen- (A) und Phasen-Aufnahme (C) mit dem korrespondierenden Höhenprofil (B) einer 0.1 mM Lösung des divalenten Zwitterions **101** kann sowohl die Bildung von Vesikeln (Höhenprofil B1), als auch von Schichtstrukturen (Höhenprofil B2) nachgewiesen werden. Bei den analogen Abbildungen (D–F) der protonierten Spezies **101·2H⁺** sind dagegen lediglich vesikuläre Strukturen detektierbar (Maßstabsbalken = 2 μm ; z-Farbskala: A = 2.8 nm; D = 7.1 nm).

Bei den AFM-Aufnahmen der zwitterionischen Version der Verbindung **101** können zwei unterschiedliche Strukturen nachgewiesen werden (Abbildung 4.5.32 A). So sind einerseits sphärische Partikel mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 1.2 nm und einer Breite von ca. 50 nm detektierbar (Höhenprofil B 1). Diese Partikel können anhand des korrespondierenden Phasenprofils in Abbildung 4.5.32 C, eindeutig als mit Lösemittel gefüllte Strukturen identifiziert werden (vergleiche hierzu Kapitel 4.4.5). Parallel hierzu sind jedoch auch wesentlich größere schichtartige Strukturen mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 1.8 nm und einer Breite von mehreren hundert Nanometern nachweisbar (Höhenprofil B 2). Die korrespondierenden Phasenbilder dieser Aggregate weisen einen homogenen Verlauf der Härte auf, wodurch eine vesikuläre Struktur der Partikel ausgeschlossen werden kann.

Im Falle der protonierten und somit dikationischen Version der Verbindung **101**·2H⁺ können dagegen lediglich sphärische Partikel mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 2.5 nm und einer Breite von ca. 40 nm nachgewiesen werden (Abbildung 4.5.32 D, E). Diese Strukturen sind anhand des korrespondierenden Phasenprofils abermals eindeutig als Vesikel identifizierbar.

Somit sind sowohl bei der zwitterionischen, als auch bei der dikationischen Version der divalenten Verbindung **101** vesikuläre Strukturen nachweisbar, die sich jedoch deutlich in ihrer ermittelten Höhe unterscheiden. So sind die zwitterionischen Vesikel mit 1.2 nm in etwa nur halb so hoch wie die protonierten Vesikel mit ca. 2.5 nm. Ein weiterer Unterschied zwischen beiden Versionen kann in den schichtartigen Strukturen der zwitterionischen Version des Moleküls **101** beobachtet werden. Analoge Strukturen sind bei der dikationischen Form **101**·2H⁺ bei keiner gemessenen Konzentration ermittelbar.

Eine stark divergierende Höhe der Vesikel deutet auf zwei unterschiedliche Mechanismen der Aggregation hin. Wie in Abbildung 4.5.33 schematisch dargestellt, setzt sich bei klassischen Bolaamphiphilen die Vesikelwand durch eine parallele Anordnung der gestreckten Moleküle zusammen.

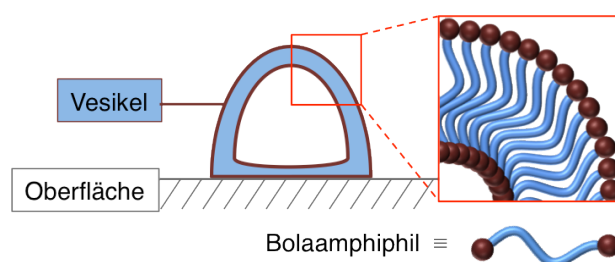


Abb. 4.5.33 Bei klassischen Bolaamphiphilen wird die Vesikelwand durch eine parallele Anordnung der gestreckten Moleküle zusammengesetzt.

Werden folglich bei AFM-Experimenten Vesikel detektiert, die durch Bolaamphiphile gebildet werden, muss die Höhe mindestens der doppelten Moleküllänge entsprechen. Die Dimension eines gestreckten Moleküls der divalenten Verbindung **101** liegt sowohl in ihrer zwitterionischen als auch in der protonierten Form bei ca. 1.9 nm. Somit kann bei den Vesikeln der dikationischen Version der Verbindung **101**•2H⁺ davon ausgegangen werden, dass deren Aufbau dem der klassischen Bolaamphiphile entspricht. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass bei AFM-Messungen von supramolekularen Materialien eine geringere Höhe ermittelt wird, da verformende Effekte durch die Messsonde auftreten (vergleiche Kapitel 4.4.4.1).

Eine analoge Erklärung für das Zustandekommen kann allerdings nicht auf die Vesikel der zwitterionischen Version der Verbindung **101** übertragen werden, da die gemessene Höhe mit durchschnittlich 1.22 nm deutlich unter der Dimension eines gestreckten Moleküls liegt. Allerdings könnte deren Zustandekommen durch die zusätzlich nachweisbaren, zweidimensionalen Strukturen des divalenten Zwitterions **101** erklärt werden. Deren Höhe ist mit 1.8 nm deutlich größer als die korrespondierenden Vesikel, die lediglich 1.2 nm hoch sind. Sie könnten durch eine zweidimensionale Aggregation der divalenten Zwitterionen **101** verursacht werden. Bei den monovalenten Verbindungen des Kapitels 4.4.4 wurde eine eindimensionale Aggregation der individuellen Zwitteriondimere nachgewiesen. Hierbei wurde eine π - π -Stapelwechselwirkungen der einzelnen Dimere untereinander, und zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen vermutet (Abbildung 4.5.34 A). Bei den divalenten Zwitterionen wird aufgrund des Ring-Ketten-Mechanismus, wie in Abbildung 4.5.34 B schematisch dargestellt, eine eindimensionale Aggregation durch die Dimerisierung der Bindungsstellen ermöglicht. Diese eindimensionale Aggregation könnte jedoch im weiteren Verlauf ebenfalls durch π - π -Stapelwechselwirkungen der individuellen Zwitteriondimere und zusätzlichen **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen untereinander zu zweidimensionalen Schichten aggregieren (Abbildung 4.5.34 B rechts). Durch eine solche Aggregation könnte das Zustandekommen der schichtartigen Strukturen der AFM-Messungen erklärt werden. Eine durch Kraftfeldrechnungen ermittelte Schichtbreite von ca. 0.8 nm einer solchen zweidimensionalen Aggregation deutet hierbei auf eine bimolekulare Schicht hin.

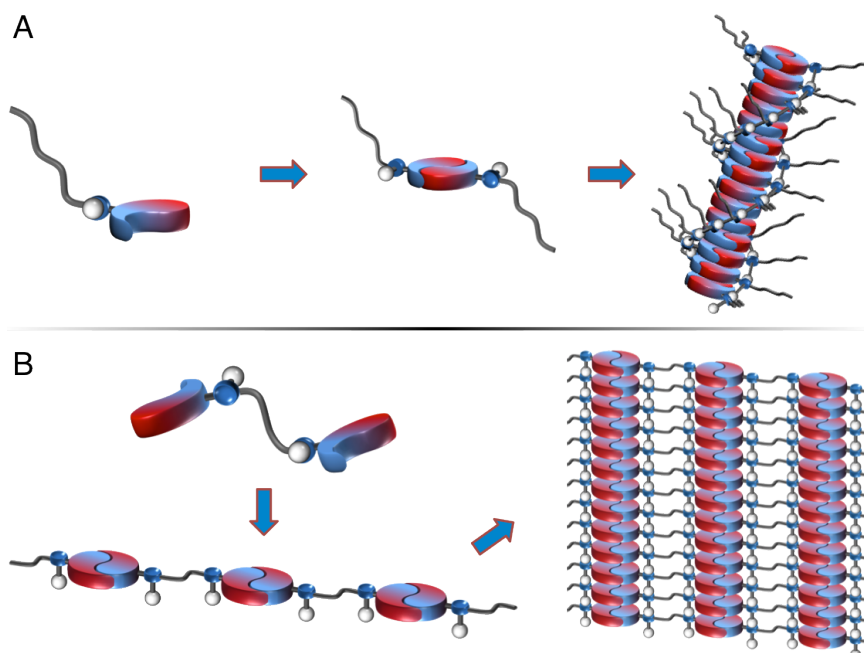


Abb. 4.5.34 Bei den monovalenten Zwitterionen wurde eine eindimensionale Aggregation der einzelnen Zwitterionendimere nachgewiesen (A). Diese wurde durch π - π -Stapelwechselwirkungen der einzelnen Zwitterionendimere untereinander und zusätzlichen **intermolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen gewährleistet. Bei den divalenten Zwitterionen wird, aufgrund des Ring-Ketten-Mechanismus, ebenfalls eine eindimensionale Aggregation erwartet (B). Diese wird jedoch abweichend zu den monovalenten Verbindungen ohne die Zuhilfenahme der peripheren Amidbindungen ermöglicht, sondern lediglich durch die Dimerisierung der zwitterionischen Bindungsstellen. Im weiteren Verlauf könnte eine Aggregation dieser linearen Strukturen die zweidimensionalen Schichten erklären.

Zur weiteren Aufklärung der genauen Morphologie dieser zweidimensionalen Aggregation wurden von der Verbindung **101** zusätzlich zu den AFM-Messungen SHIM-Aufnahmen angefertigt (Abbildung 4.5.35).

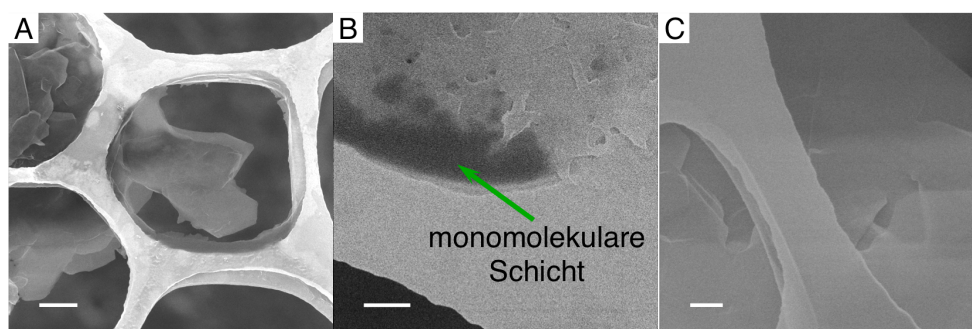


Abb. 4.5.35 Anhand der SHIM-Aufnahmen der zwitterionischen Version von **101** kann die zweidimensionale Aggregation zu Schichtstrukturen bestätigt werden. So kann neben größeren Verbundeinheiten (A, C) auch die Existenz von monomolekularen Schichten bewiesen werden, die eine Aussparung der Formvar-Oberfläche überspannen (B, grüner Pfeil; Maßstabsbalken: A = 500 nm; B = 200 nm; C = 100 nm).

Die SHIM-Aufnahmen zeigen deutlich schichtartige Strukturen, die zu größeren fast kristallinen Partikeln weiteraggregierten. Neben diesen größeren Verbundeinheiten mit

einer schichtartigen Morphologie können aber auch nahezu monomolekulare Schichten detektiert werden, welche die Löcher der Formvar-Oberfläche überspannten (Abbildung 4.5.35 B, grüner Pfeil). Somit konnte die Existenz dieser zweidimensionalen Schichtstrukturen weitergehend bestätigt werden.

Diese zweidimensionale Aggregation könnte im weiteren Verlauf auch für die Bildung der vesikulären Strukturen verantwortlich sein. Wird eine kleine Lösemittelmenge von einer solchen Schicht umschlossen, entsteht ein eben solches lösemittelgefülltes Partikel. Ein ähnlicher Effekt kann bei der Entstehung einer Seifenblase beobachtet werden. Allerdings müssten hierbei die Vesikel der AFM-Messungen ebenfalls eine Höhe von ca. 1.8 nm aufweisen, die bei den Schichtstrukturen der gleichen AFM-Messung erhalten wurden. Hierbei wurde davon ausgegangen, dass es sich bei den Schichtstrukturen um eine bimolekulare Lage der zweidimensionalen Aggregation der Verbindung **101** handelt. Die geringere Höhe der Vesikel von lediglich 1.2 nm könnte hierbei einerseits auf eine sehr geringe Stabilität der gebildeten Vesikel hindeuten, die im Laufe der AFM-Messung stark deformiert, bzw. zerstört werden. Andererseits könnten die Schichtstrukturen auch aus drei Lagen der zweidimensionalen Aggregation bestehen, wobei die ermittelten Höhen durch die ausgeübte Kraft der AFM-Messsonde niedriger dargestellt wurden.

Zusammenfassend konnte durch die mikroskopischen Messungen der Verbindung **101** bewiesen werden, dass neben cyclischen Strukturen auch eine zweidimensionale Aggregation vorliegt, die in Lösung weiter zu dreidimensionalen Vesikel aggregiert.

Im protonierten Fall der Verbindung **101**•2H⁺ konnten ebenfalls Vesikel nachgewiesen werden, die jedoch eine deutlich größere Höhe aufwiesen, als ihre zwitterionischen Pendants. Somit konnte ein unterschiedliches Zustandekommen der Vesikel bei den jeweiligen Protonierungsgraden abgeleitet werden.

4.5.4.2 Mikroskopische Messungen der Verbindung 103 bei unterschiedlichen pH-Werten

Nachdem das Aggregationsverhalten der propylenverbrückten Verbindung **101** weitestgehend aufgeklärt werden konnte, soll im weiteren Verlauf der Analysen der Einfluss einer sterisch anspruchsvollen Gruppe in dem Linker untersucht werden. So konnte bei dem direkten Vergleich der Verbindungen **101** und **103** bereits durch spektroskopische Methoden nachgewiesen werden, dass beide divalenten Zwitterionen cyclische Dimere bilden können (vergleiche Kapitel 4.5.3). Strukturell unterscheiden sich beide Verbindungen lediglich durch die zusätzliche Dimethylamid-Funktion bei der

Verbindung **103**. Durch diese wird die Bildung von lediglich einem Konformer des cyclischen Dimers ermöglicht. Allerdings wurden analog zu dem divalenten Zwitterion **101** größere Aggregationsformen bei höheren Konzentrationen vermutet (vergleiche Kapitel 4.5.3.2). Folglich sollte anhand der Verbindung **103** der Einfluss der zusätzlichen Dimethylamid-Funktion in der verbrückenden Einheit auf die Aggregationseigenschaften eines propylenverbrückten divalenten Zwitterions ermittelbar werden. Zu diesem Zweck wurden von dem Molekül **103** AFM-Messungen sowohl von der zwitterionischen als auch von der dikationischen Version angefertigt. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in der Abbildung 4.5.36 zusammengefasst.

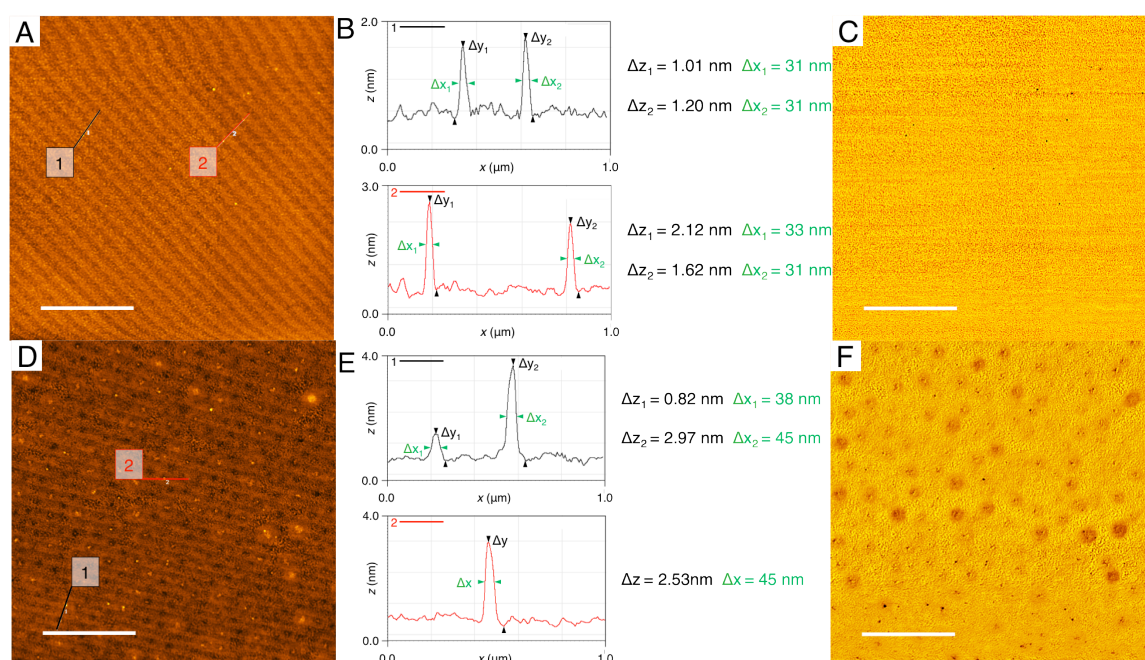


Abb. 4.5.36 Anhand der AFM-Höhen- (A) und Phasen-Aufnahme (C) mit dem korrespondierenden Höhenprofil (B) einer 1 mM Lösung des divalenten Zwitterions **103** kann die Bildung von Vesikeln nachgewiesen werden. Bei den analogen Abbildungen (D–F) der protonierten Version **103·2H⁺** sind dagegen neben den vesikulären Strukturen auch bedeutend kleinere Partikel detektierbar (Maßstabsbalken = 2 μm; z-Farbskala: A = 2.7 nm; D = 3.7 nm).

Ein Unterschied zwischen den beiden Verbindungen **101** und **103** kann bereits anhand der untersuchten Konzentrationen beobachtet werden. Während mit dem divalenten Zwitterion **101** bei einer Konzentration über 0.5 mM eine vollständige Belegung der Oberfläche verursacht wurde, kann ein solcher Zustand bei der Verbindung **103** selbst durch eine 10 mM Lösung nicht erzielt werden. Allerdings ist eine eindeutige Zuordnung der vesikulären Natur der Partikel erst bei einer Konzentration unterhalb von 1 mM möglich. Bei dieser Konzentration sind sphärische Partikel mit einer durchschnittlichen Höhe von 1.5 nm und einer Breite von ca. 37 nm nachweisbar, die anhand ihres korrespondierenden Phasenbildes eindeutig als lösemittelgefüllte Vesikel identifizierbar

sind (Abbildung 4.5.36 A–C). Somit liegen die Dimension dieser Vesikel in einer ähnlichen Größenordnung wie die vesikulären Strukturen der Verbindung **101**, die eine durchschnittliche Höhe von ca. 1.2 nm aufwiesen. Analoge Schichtstrukturen wie bei dem divalenten Zwitterion **101** können jedoch bei keiner der untersuchten Konzentrationen von 10 mM bis 0.1 mM detektiert werden. Allerdings kann aufgrund der sehr großen Ähnlichkeit beider Verbindungen und den daraus resultierenden Vesikeln auf einen ähnlichen Entstehungsmechanismus geschlossen werden.

Die Messungen der protonierten Version von Verbindung **103** zeigen dagegen ein nahezu identisches Verhalten zu der protonierten Spezies **101**•2H⁺. So sind, analog zu Verbindung **101**, bereits bei einer Konzentration von 0.1 mM eindeutig Vesikel nachweisbar (Abbildung 4.5.36 D–F). Die Dimensionen dieser Strukturen sind hierbei mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 2.75 nm und einem Durchmesser von ca. 45 nm in einer vergleichbaren Größe wie bei der Verbindung **101**•2H⁺. Parallel zu diesen Partikeln sind allerdings auch wesentlich kleinere Strukturen mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 0.8 nm und einer Breite von 40–50 nm nachweisbar (vergleiche Abbildung 4.5.36 E, Höhenprofil 1). Unter Berücksichtigung der Linienverbreiterung bei den AFM-Messungen kann es sich bei diesen Strukturen sowohl um Mizellen als auch um Schichtstrukturen handeln. Eine eindeutige Differenzierung ist jedoch aufgrund der Messgenauigkeit der verwendeten AFM-Methode nicht möglich. Auch die Verwendung von anderen mikroskopischen Verfahren wie TEM oder SEM lieferte hierbei kein eindeutiges Ergebnis.

Da bei dem direkten Vergleich der beiden Verbindungen **101** und **103** sowohl im zwitterionischen, als auch im protonierten Fall sehr ähnliche Vesikel nachgewiesen werden können, liegt die Vermutung nahe, dass nur geringe Unterschiede in dem jeweiligen Entstehungsmechanismus vorliegen. So ist der wesentliche Unterschied bei beiden Verbindungen die Anwesenheit der zweidimensionalen Schichtstrukturen bei dem divalenten Zwitterion **101**. Da jedoch davon ausgegangen wurde, dass die Vesikel durch eine solche Schichtstruktur entstehen, kann bei der Verbindung **103** die Anwesenheit einer analogen zweidimensionalen Aggregation vermutet werden. In einem solchen Fall unterscheiden sich die beiden Moleküle lediglich in den Konzentrationsbereichen der Vesikelbildung. Dies kann auf eine geringere Stabilität der gebildeten Vesikel hindeuten, was wiederum durch sterische Effekte der Dimethylamid-Funktion in der verbrückenden Einheit hervorgerufen werden könnte. Folglich ist bei dem Vergleich der beiden Verbindungen **101** und **103** ein destabilisierender Effekt durch die sterisch anspruchsvollere Verbrückung zwischen den Bindungsmotiven denkbar.

4.5.4.3 Mikroskopische Messungen der Verbindung 102 bei unterschiedlichen pH-Werten

Nachdem erfolgreich die Strukturen der größeren Aggregate bei den propylenverbrückten Verbindungen **101** und **103** aufgeklärt wurden, werden diese Ergebnisse im Folgenden mit den Aggregationseigenschaften der butylenverlinkten Verbindung **102** verglichen. Zu diesem Zweck wurde von dem divalenten Zwitterion **102** analoge AFM Messungen durchgeführt (Abbildung 4.5.37).

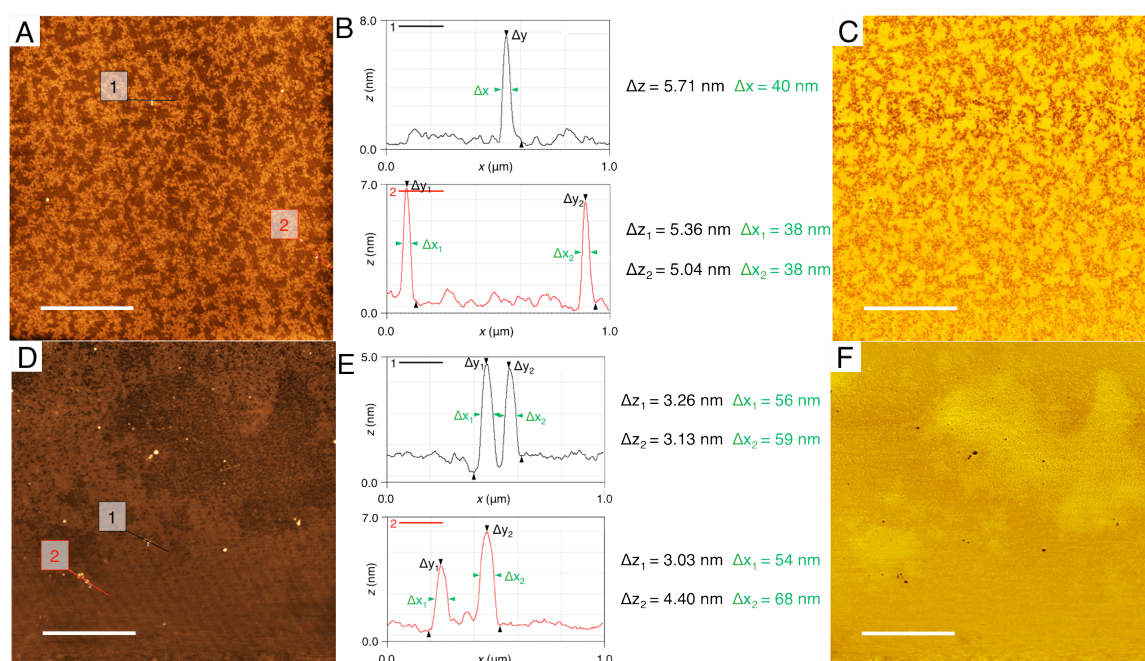


Abb. 4.5.37 Anhand der AFM-Höhen- (A, D) und Phasen-Aufnahmen (C, E) mit den korrespondierenden Höhenprofilen (B, F) einer 0.1 mM Lösung sowohl der zwitterionischen (A–C) als auch der dikationischen Version (D–F) der Verbindung **102** kann die Bildung von Vesikeln nachgewiesen werden (Maßstabsbalken = 2 μm ; z-Farbskala: A = 8.1 nm; D = 9.0 nm).

Bei den Messungen der 0.1 mM zwitterionischen Lösung der divalenten Verbindung **102** können deutliche Unterschiede zu den bereits beschriebenen divalenten Verbindungen **101** und **103** nachgewiesen werden. So sind bei den AFM-Messungen des divalenten Zwitterions **102** sehr kleine Strukturen unterhalb der Auflösungsgrenze des verwendeten AFM-Gerätes ermittelbar (Abbildung 4.5.37 A, C). Eine genaue Zuordnung dieser Partikel konnte jedoch nicht durch die verwendeten mikroskopischen Methoden erfolgen. Hierbei könnte es sich um die cyclischen Aggregationsformen der Verbindung handeln. Parallel zu diesen Partikeln sind jedoch auch wesentlich größere Vesikel als bei den beiden analogen Verbindungen **101** und **103** nachweisbar. Diese sind mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 5.4 nm sehr viel größer als die Vesikel der

propylenverbrückten Verbindungen **101** und **103**, die lediglich 1.2 nm bzw. 1.5 nm hoch sind. Da die Vesikel der butylenverbrückten Verbindung **102** wesentlich größer als ihre propylenverbrückten Analoga **101** und **103** sind, kann ein anderer Aggregationsmechanismus vermutet werden. Zur Aufklärung dieses Aggregationsmechanismus wurden die AFM-Messungen der dikationischen Version des Moleküls **102** betrachtet. In der protonierten Version des Moleküls **102**·2H⁺ sind ebenfalls Vesikel nachweisbar, die mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 3.5 nm eine geringere Höhe als die zwitterionische Version mit ca. 5.4 nm aufweisen. Da in der dikationischen Version das Molekül **102**·2H⁺ einen bolaamphiphilen Charakter aufweist, kann davon ausgegangen werden, dass die korrespondierenden Vesikel durch den für Bolaamphiphile bekannten, im Kapitel 4.5.4.1 beschriebenen, Mechanismus zustande kommen (vergleiche Abbildung 4.5.33). Folglich könnten die Vesikel der zwitterionischen Form der divalenten Verbindung **102** durch einen ähnlichen Aggregationsmechanismus gebildet werden. Dieser könnte analog zu der literaturbekannten Verbindung **126** erfolgen, bei der eine zu den Bolaamphiphilen sehr ähnliche Aggregation vermutet wurde (Abbildung 4.5.38).^[140]

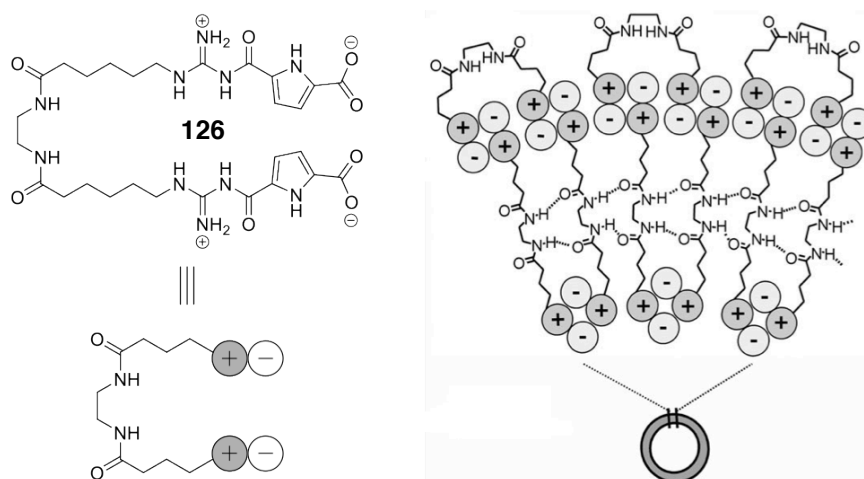


Abb. 4.5.38 Bei der Verbindung **126** konnte ein Entstehungsmechanismus der Vesikel ermittelt werden, der auch für das Zustandekommen der Vesikel der butylenverbrückten Verbindung **102** verantwortlich sein könnte. (Reprinted with permission)^[140]

Hierbei ist Verbindung **126** ein divalentes Zwitterion, welches ebenfalls Amidfunktionen in der zentralen Alkylkette aufweist. Bei diesem Molekül konnten ebenfalls Vesikel mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 5 nm nachgewiesen werden. Somit sind die Dimensionen der Vesikel der Verbindung **126** in sehr guter Übereinstimmung mit den Partikeln des butylenverbrückten, divalenten Zwitterions **102**. Da es sich in beiden Fällen um divalente Zwitterionen handelt, kann folglich aufgrund der großen Ähnlichkeit der gebildeten Vesikel ein ansonsten identischer Entstehungsmechanismus vermutet werden. Im Vergleich zu den propylenverbrückten Verbindungen **101** und **103** scheint folglich eine

mindestlänge von vier Methylenheiten zwischen zwei zwitterionischen Bindungsstellen notwendig zu sein, um einen solchen Aggregationsmechanismus zu ermöglichen. Dass Verbindung **102** auf die eben beschriebene Weise aggregiert kann als weiterer Hinweis dafür angesehen werden, dass die zweidimensionale Aggregation der Verbindungen **101** und **103** zu weniger stabilen Vesikel führt.

Zusammenfassen konnte somit durch unterschiedliche Messmethoden bewiesen werden, dass die divalenten Verbindungen **101–103** ein konzentrationsabhängiges Aggregationsverhalten aufweisen. Hierbei stellt die Länge der verbrückenden Einheit einen entscheidenden Faktor dar.

Im Falle einer sehr kurzen Verbrückung (Ethylen) kann aus geometrischen Gründen kein dimerer Zyklus gebildet werden. Wird die Verbrückung dagegen um eine Methylenheit verlängert (Propylen), wird die Ausbildung von sehr konkreten, cyclischen Dimeren ermöglicht. Der gesamte Aggregationsmechanismus bei einer Variation der Konzentrationen ist in Abbildung 4.5.39 zusammengefasst.

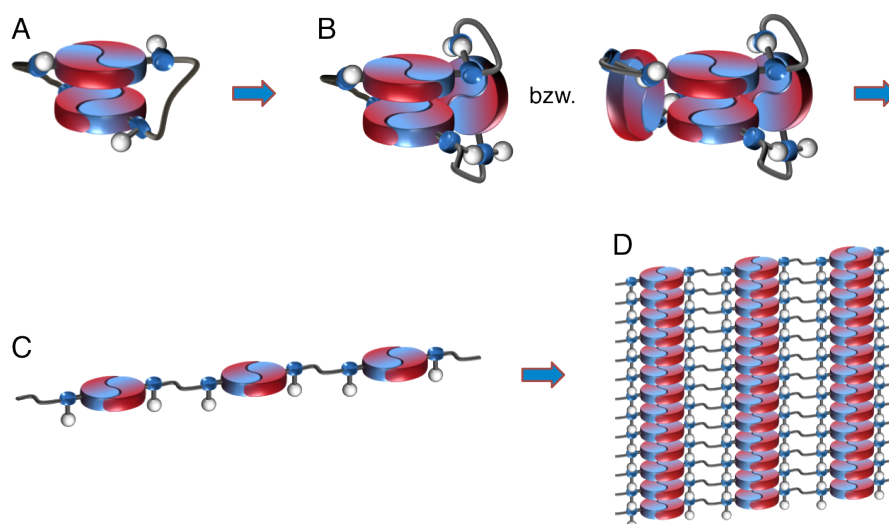


Abb. 4.5.39 Bei den divalenten Zwitterionen **101–103** konnte ein konzentrationsabhängiger Aggregationsprozess nachgewiesen werden. Bei sehr geringen Konzentrationen unterhalb von 4 nM liegen die Verbindungen als cyclische Dimere vor (A). Wird die Konzentration dagegen sukzessive erhöht, können einerseits höher geordnete, cyclische Systeme nachgewiesen werden (B). Parallel hierzu wird die Bildung einer eindimensionalen Aggregation erwartet (C), die im weiteren Verlauf zweidimensionale Schichtstrukturen bildet (D).

Bei einer Konzentration von unter 4 nM liegen die Verbindungen in ihren jeweiligen kleinsten cyclischen Aggregationsform vor (Abbildung 4.5.39 A). Im Falle der propylenverbrückten Verbindungen **101** und **103** konnte diese eindeutig als cyclisches Dimer identifiziert werden. Strukturell ist bei diesen Zyklen die periphere Amidbindung parallel zur Pyrrolebene orientiert, wodurch eine **intramolekulare** Wasserstoffbrücken-

bindung zwischen der Amidbindung und dem Guanidiniocarbonyl-Sauerstoffatom ermöglicht wird. Bei einer sukzessiven Erhöhung der Konzentration sind daraufhin weitere cyclische Aggregationsformen nachweisbar (Abbildung 4.5.39 B). Strukturell wird bei diesen Aggregationsformen die periphere Amidbindung aus einer parallelen in eine senkrechte Orientierung zur Pyrrolebene herausgedreht. Hierdurch werden **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den einzelnen monomeren Bausteinen ermöglicht. Somit könnten einerseits cyclische Tri- aber auch Tetramere gebildet werden, wobei eine genaue Differenzierung aufgrund der sehr ähnlichen Größen beider Aggregationsformen nicht möglich war. Da die Aggregation der divalenten Verbindungen nach dem Ring-Ketten-Mechanismus verlaufen, wird neben den cyclischen Strukturen auch eine offene eindimensionale Aggregation der Moleküle vermutet (Abbildung 4.5.39 C). Diese aggregieren im weiteren Verlauf durch zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amide zu zweidimensionalen Schichtstrukturen (Abbildung 4.5.39 D). Umschließen diese Schichten daraufhin eine kleine Lösemittelmenge, kann die Entstehung von vesikulären Strukturen erklärt werden (nicht in Abbildung 4.5.39 dargestellt). Hierbei zeigte sich, dass bei einer Länge der verbrückenden Einheit von vier Methyleinheiten ein anderer Aggregationsmechanismus vorliegt. Hierdurch wird die Ausbildung von größeren Vesikeln begünstigt, die darüber hinaus eine größere Stabilität aufweisen.

Des Weiteren besteht bei den divalenten Verbindungen die Möglichkeit aus den ehemals neutralen Verbindungen durch die Protonierung der Bindungsstellen einen bolaamphiphilen Charakter zu induzieren, wodurch ebenfalls Vesikel gebildet werden. Da hierbei jedoch ein abweichender Entstehungsmechanismus vorliegt, kann diese Bildung der sphärischen, lösemittelgefüllten Partikel nur durch eine Umorientierung der Moleküle erfolgen.

4.6 Untersuchungen von divalenten, aromatisch-verbrückten

Zwitterionen

Im vorherigen Kapitel konnte durch spektroskopische Methoden bewiesen werden, dass mindestens drei Methylenheiten zwischen zwei zwitterionischen Bindungsstellen benötigt werden, um eine cyclische Dimerisierung zu ermöglichen. Die konsequente Weiterführung dieser Fragestellung besteht folglich in der Mindestlänge der verbrückenden Einheit, ab der cyclische Monomere gebildet werden können. Eine mögliche Herangehensweise an diese Frage kann durch eine sukzessive Verlängerung der verbrückenden Einheit bei einem divalenten Molekül erfolgen. Dies setzt jedoch voraus, dass ein eindeutiger spektroskopischer Unterschied zwischen dem cyclischen Monomer und dem korrespondierenden Dimer besteht. Aufgrund der Ergebnisse der divalenten Verbindungen kann jedoch vermutet werden, dass eine solche eindeutige Zuordnung wegen des komplexen Aggregationsverhaltens deutlich erschwert wird. Eine Alternative zu dieser Herangehensweise kann, wie in Abbildung 4.6.1 dargestellt, in dem Austausch eines Zwitterionidimers durch ein aromatisches System mit einer ähnlichen räumlichen Ausdehnung bestehen.

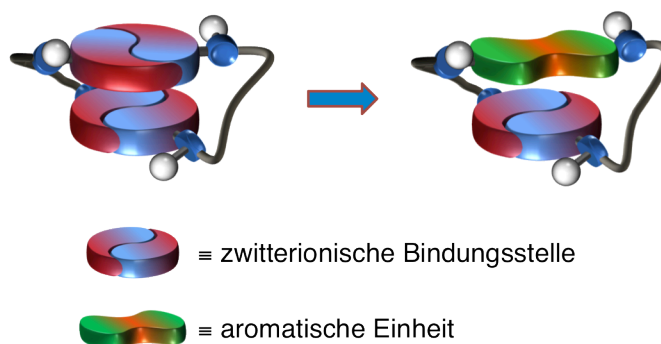


Abb. 4.6.1 Durch den Austausch einer dimerisierten zwitterionischen Bindungsstelle durch eine aromatische Einheit mit ähnlicher räumlicher Dimension besteht die Möglichkeit die Mindestlänge der verbrückenden Einheit zu ermitteln, ab der ein cyclisches Monomer gebildet werden kann.

Anhand der ethylenverbrückten Verbindung **43** des vorherigen Kapitels 4.5 konnte gezeigt werden, dass zwei Methylenheiten zwischen den zwitterionischen Bindungsstellen nicht ausreicht, um cyclische Dimere zu ermöglichen. Erst durch eine Propylenverbrückung konnte die Entstehung von cyclischen Dimeren eindeutig bewiesen werden. Wird dieses Ergebnis auf die oben genannte Überlegung angewandt, müssen ebenfalls drei Methylenheiten zwischen einem aromatischen System und den zwitterionischen Bindungsmotiven notwendig sein. Unter der Voraussetzung, dass die zentrale

aromatische Einheit in etwa die gleiche räumliche Ausdehnung wie ein Zwitteriondimer aufweist, sollte hierdurch die Ausbildung von konkreten cyclischen Monomeren realisierbar sein.

Zur Überprüfung dieser Theorie werden in diesem Kapitel unterschiedliche divalente Systeme analysiert, die zusätzlich zu einer aliphatischen Einheit eine weitere aromatische Funktionalität aufweisen. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden diese Systeme divalente, aromatisch-verbrückte Zwitterionen genannt, um sie eindeutig von den aliphatischen, divalenten Zwitterionen des vorherigen Kapitels unterscheiden zu können.

4.6.1 Design und Entwicklung der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen 128–131

In diesem Kapitel soll Anhand der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen die Mindestlänge der verbindenden Einheit ermittelt werden, ab welcher die Bildung von cyclischen Monomeren möglich ist. Bei dem Dimer des allgemeinen Zwitterions **53** in Abbildung 4.6.2 wird ersichtlich, dass bei dem notwendigen Austausch mit einer aromatischen Einheit lediglich die Ausdehnung entlang der Amid-Amid-Achse (in rot dargestellt) berücksichtigt werden muss. Ein potientes System, das eine ähnliche Distanz entlang einer solchen Amid-Amid-Achse aufweist, kann in der 2,6-Diamido-Anthrachinon-Einheit **127** gefunden werden (Abbildung 4.6.2).

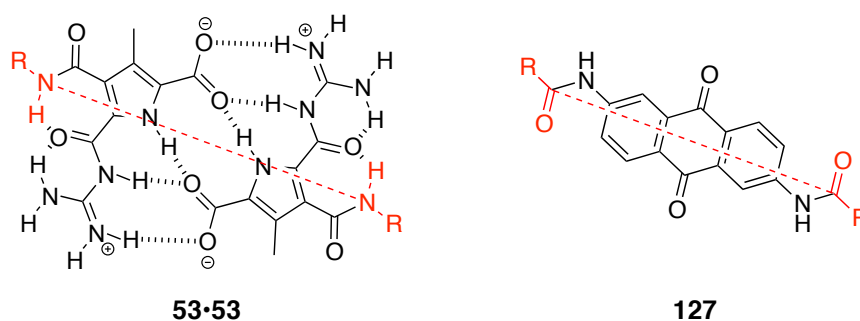


Abb. 4.6.2 Anhand des Vergleiches der chemischen Strukturen des allgemeinen Ausdrucks eines Zwitteriondimers **53•53** und der 2,6-Diamidoanthrachinon-Einheit **127** wird deren ähnliche räumliche Ausdehnung entlang der Amid-Amid-Achse ersichtlich.

Im Kapitel 4.5 wurde ermittelt, dass erst durch eine Propylenverbrückung zwischen zwei Zwitteriondimeren die Bildung eines cyclischen Dimers möglich ist. Folglich sollte bei dem Ersatz eines dimeren Bindungsmotives durch ein aromatisches System mit identischer räumlicher Ausdehnung ebenfalls drei Methylenheiten zwischen dem zentralen aromatischen Kern und den Zwitterionen nötig sein, um monomere Zyklen zu

ermöglichen. Diese Überlegung kann durch den Vergleich der beiden Verbindungen **128** und **129** überprüft werden, die sich lediglich durch die Länge der verbrückenden Einheiten unterscheiden. Während bei dem divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterion **128** der aromatische Kern und die Zwitterionen lediglich durch zwei Methyleinheiten getrennt sind, wird dies bei der Verbindung **129** durch drei CH₂-Gruppen gewährleistet.

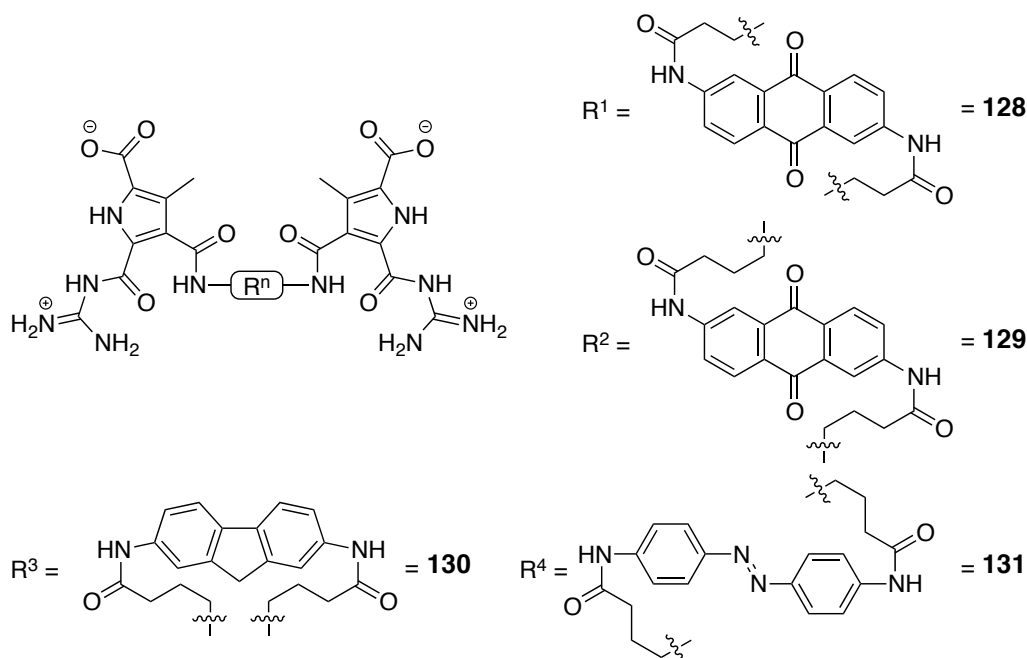


Abb. 4.6.3 Anhand der vier divalenten Verbindungen **128–131** sollen die Einflüsse der jeweiligen aromatischen Einheiten auf die Aggregationseigenschaften der aromatisch-verbrückten Zwitterionen ermittelt werden.

Bei den aliphatischen, divalenten Systemen des Kapitels 4.5 wurden bei einer Propylenverbrückung zusätzliche π - π -Wechselwirkungen zwischen den individuellen Zwitterionendimeren festgestellt. Diese potentiellen Wechselwirkungen sollten durch den Vergleich der Anthrachinon-Verbindung **129** und dem Fluoren-Zwitterion **130** analysiert werden. Als Grundlage hierzu diene die Tatsache, dass die Diamido-Fluoren-Einheit der Verbindung **130** eine nahezu identische Amid-Amid-Distanz wie die 2,6-Diamido-Anthrachinon-Einheit **127** aufweist. Bei dem dimerisierten Zwitterion **53•53** und den jeweiligen zentralen aromatischen Einheiten der Verbindungen **129** und **130** handelt es sich um aromatische Systeme mit unterschiedlichen Elektronendichten. Können bei den divalenten, aromatisch-verbrückten Verbindungen **129** und **130** cyclische Monomere nachgewiesen werden, sollten diese eine große strukturelle Ähnlichkeit mit dem cyclischen Dimer der propylenverbrückten Verbindung des vorherigen Kapitel 4.5 aufweisen. Treten hierbei zusätzliche **intermolekulare** π - π -Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen aromatischen Systemen auf, sollten wegen den divergierenden Elektronendichten der aromatischen Kerne deutliche Unterschiede in den UV-Spektren

nachweisbar sein. Folglich wird durch den Vergleich der UV-Verdünnungsreihen des propylenverbrückten, divalenten Systems des vorherigen Kapitels 4.5 mit den Verbindungen **129** und **130** der Einfluss der jeweiligen zentralen Einheit analysierbar.

Zuletzt wird eine weitere Möglichkeit der externen Einflussnahme auf eine bestehende Aggregation durch eine konformelle Änderung einer Azobenzol-Einheit wie bei Verbindung **131** untersucht. Dieses zentrale Azobenzol kann durch Wechselwirkung mit UV-Licht von der thermodynamisch stabilen *trans*- in das weniger stabile *cis*-Isomer überführt werden. Eine solche Änderung sollte einen deutlichen Effekt auf die geometrische Struktur der gebildeten Aggregate haben. Kraftfeldrechnungen der jeweiligen cyclischen Monomere der unterschiedlichen *cis/trans*-Isomere der Verbindung **131** zeigen, dass aufgrund der planaren Struktur der *trans*-Azobenzol-Einheit eine nahezu rechteckige Struktur resultiert. (Abbildung 4.6.4 A).

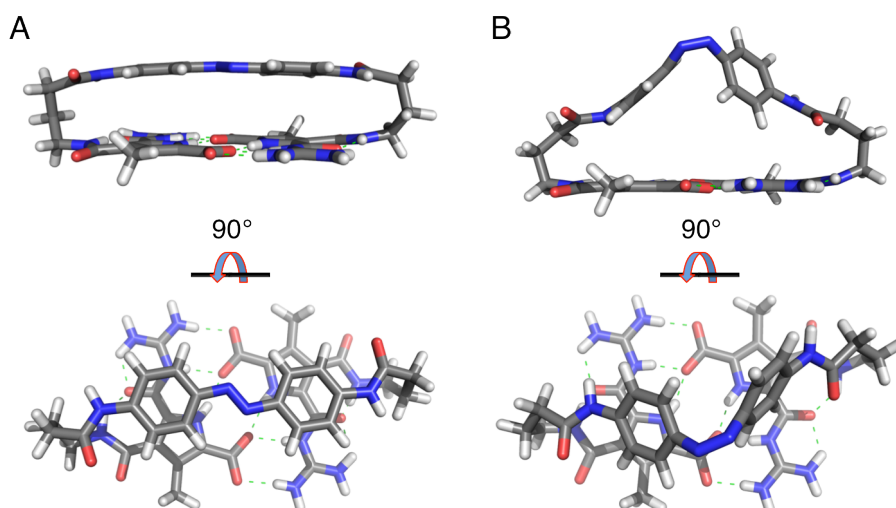


Abb. 4.6.4 Anhand der Kraftfeldrechnungen der cyclischen Monomere des jeweiligen Isomers der Verbindung **131** wird der mögliche Einfluss einer durch Licht induzierten Isomerisierung sichtbar. Während das cyclische Monomer des *trans*-Isomers (A) nahezu rechteckig ist weist das Monomer des *cis*-Isomers (B) eine deutliche Verbiegung auf. Bei den Berechnungen der Strukturen wurde aufgrund der Ergebnisse des Kapitels 4.5 eine parallele Orientierung der Amidbindungen in der rückwärtigen Pyrrolperipherie zu den jeweiligen Pyrrolen gewählt (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 10000 Iterationsschritte).

Wird daraufhin eine Isomerisierung der *trans*- in die *cis*-Version des Moleküls **131** induziert, werden die beiden Benzolringe der Azobenzol-Einheit deutlich versetzt zueinander verdreht (vergleiche Abbildung 4.5.4 B). Hieraus resultiert eine deutlich stärker verbogene Struktur des cyclischen Monomers, als im Falle des *trans*-Isomers. Da es sich bei dem Molekül **131** um eine divalente Verbindung handelt, sollte deren Aggregation durch das Ring-Ketten-Modell beschrieben werden können. Folglich muss neben den

cyclischen Strukturen auch eine lineare Aggregation existieren. Wird bei einer solchen linearen Struktur eine *cis/trans*-Isomerisierung induziert, sollte hierdurch ebenfalls ein deutlicher Effekt zwischen den jeweiligen Aggregationen nachweisbar sein.

Synthetisch werden die vier divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **128–131** durch den im Kapitel 4.1 entwickelten retrosynthetischen Ansatz hergestellt. Hierfür müssen jedoch zunächst die unterschiedlichen aromatischen Einheiten synthetisiert werden. Dies sollte nach dem in Abbildung 4.6.5 dargestellten Synthesepan realisiert werden.

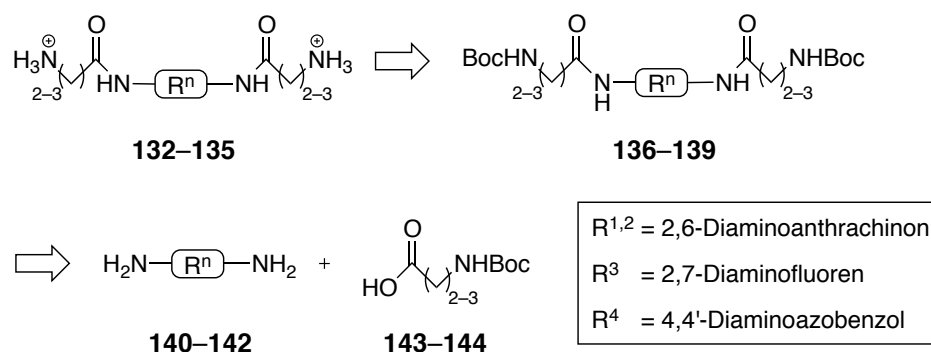


Abb. 4.6.5 Anhand der abgebildeten Syntheseroute können die jeweiligen aromatischen Linker **132–135** hergestellt werden.

Durch die Verknüpfung der unterschiedlichen aromatischen Diamine **140–142** mit den jeweiligen Boc-geschützten Aminosäuren **143–144** sind die zweifach geschützten Verbindungen **136–139** herstellbar, die drauf folgend durch eine säurekatalysierte Entschützung weiter zu den Linkern **132–135** umgesetzt werden sollen.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **128–131** werden diese bezüglich ihres Aggregationsverhaltens in Lösung untersucht werden. Die hierdurch erhaltenen Daten werden darauf Folgen mit den Ergebnissen des vorherigen Kapitels verglichen.

4.6.2 Synthese der divalenten Zwitterionen **128–131**

Als Grundlage der Zielverbindungen **128–131** diene der retrosynthetische Ansatz des Kapitels 4.1. Hierzu wurden jedoch zunächst die aromatischen Diamine **132–135** benötigt. Diese konnten, analog zu der im Kapitel 4.6.1 beschriebenen Syntheseroute, hergestellt werden (Abbildung 4.6.6).

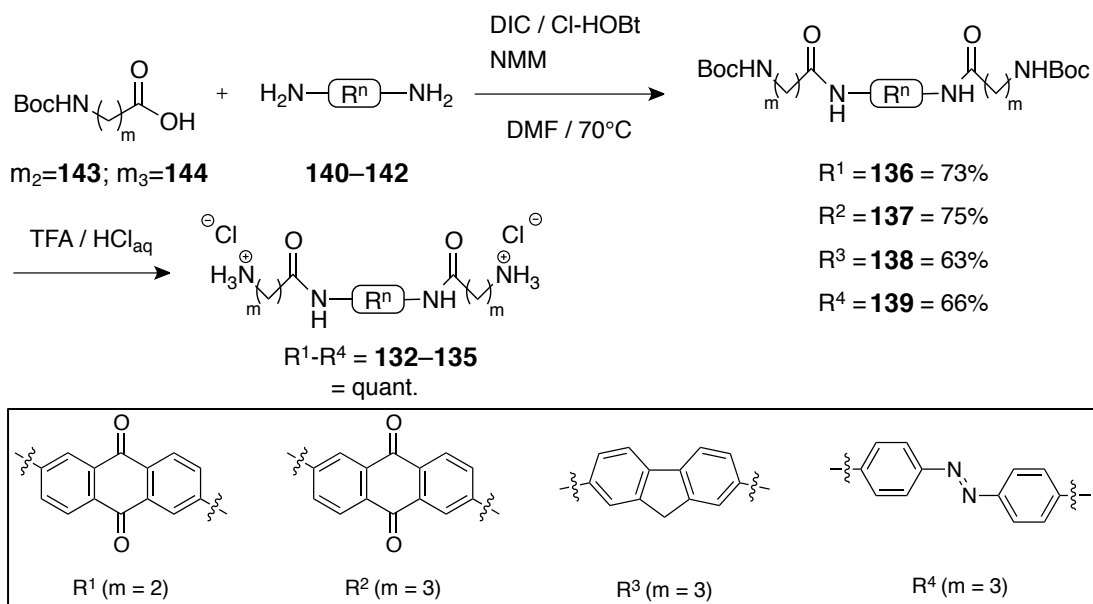


Abb. 4.6.6 Anhand der abgebildeten Synthesesequenz wurden die Diamine **132–135** mit Gesamtausbeuten von 63% bis 75% hergestellt.

Für die Synthese der aromatischen Linker **132–135** wurde zunächst die Säurefunktion der jeweiligen Aminosäuren ($m_2 = 143$; $m_3 = 144$) mit DIC/Cl-HOBt aktiviert und anschließend mit den entsprechenden aromatischen Diaminen **140–142** gekuppelt. Bei diesen Syntheseschritten konnten nur sehr geringe Unterschiede bezüglich der jeweiligen Ausbeute festgestellt werden. Die darauf folgende Entschützung der Boc-Gruppen verlief in allen vier Fällen durch die Verwendung eines TFA/ HCl_{aq} -Gemisches quantitativ. Somit konnten durch die abgebildeten zweistufigen Synthesen die aromatischen Diammoniumsalze **132–135** mit einer Gesamtausbeute von 63–73% hergestellt werden.

Nachdem die notwendigen Linker zur Verfügung standen, konnten sie für die Synthese der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **128–131** verwendet werden (Abbildung 4.6.7). Hierbei zeigte sich jedoch bereits bei dem ersten Reaktionsschritt, der Kupplung des Grundbausteins **50** mit den jeweiligen Diaminen, dass aufgrund der schlechten Laufeigenschaften der Produkte bei den verwendeten Säulenmaterialien kaum Möglichkeiten der Reinigung durch chromatographische Mittel zur Verfügung stand.

Bis zu den Verbindungen **153–156** konnte die Synthese folglich analog zu den bereits beschriebenen Zwitterionen durchgeführt werden. Diese Synthesesequenz ist in Abbildung 4.6.7 zusammengefasst. Bei den ersten Kupplungsschritten, den Reaktionen des Grundbausteins **50** mit den jeweiligen Diammoniumsalzen **132–135**, wurde aufgrund der geringen Löslichkeiten der verbrückenden Einheiten allerdings eine Reaktionstemperatur von 70 °C benötigt.

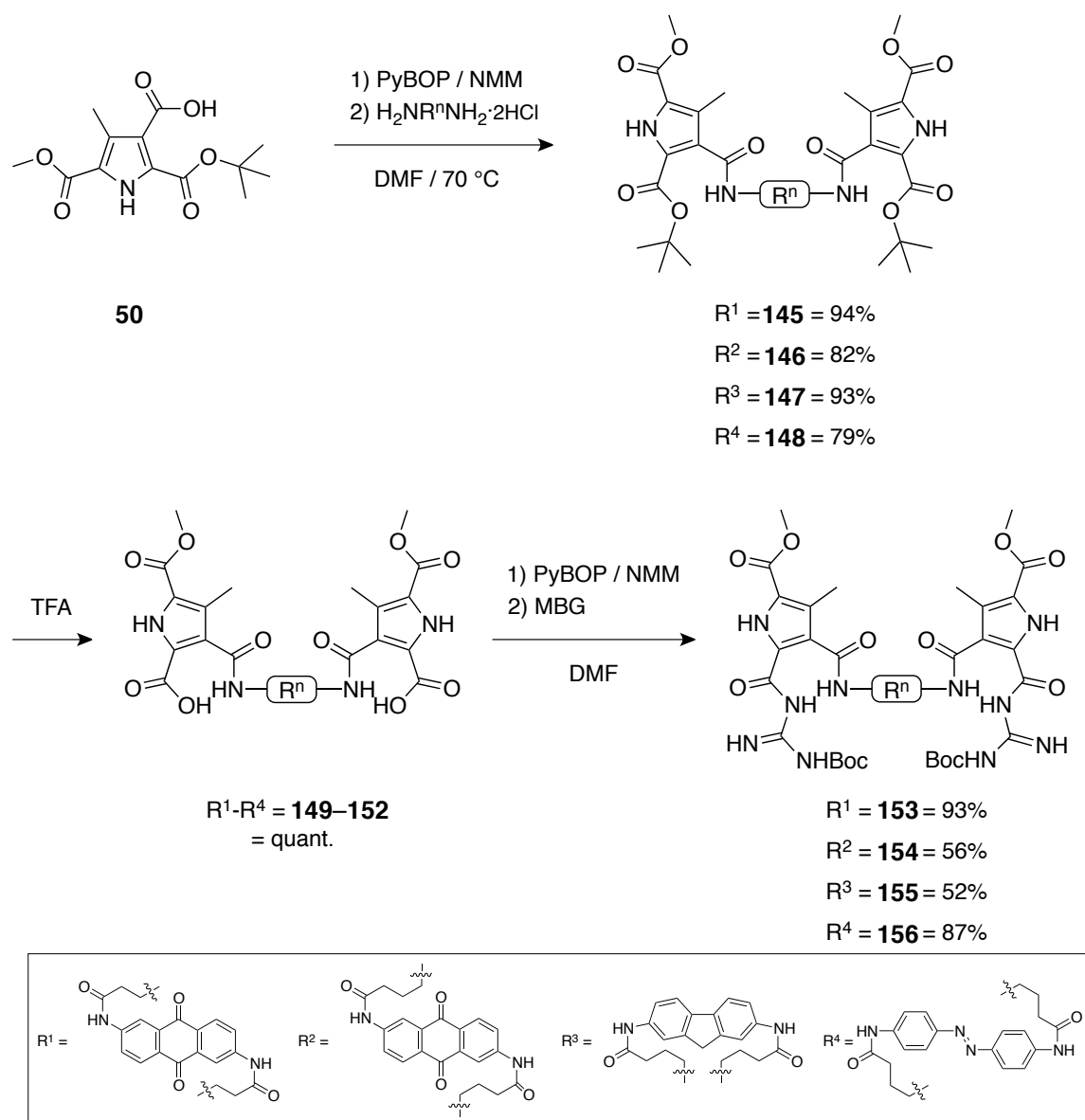


Abb. 4.6.7 Anhand der abgebildeten Synthesesequenz konnten die Verbindungen **153–156** mit Gesamtausbeuten von 46% bis 87% hergestellt werden.

Die geringe Löslichkeit hatte auch zur Folge, dass die folgenden, quantitativen Entschützungen der Pyrrole **145–148** zu den Pyrrolsäuren **149–152** in reiner TFA durchgeführt werden mussten. Im Anschluss daran wurden die Disäuren erfolgreich mit Monobocguanidin gekuppelt, wodurch die Guanidin-Pyrrole **153–156** mit Ausbeuten von 79% bis 94% hergestellt wurden. Im weiteren Verlauf der Synthese stellte sich jedoch heraus, dass diese Verbindungen die letzte Möglichkeit einer chromatographischen Reinigung darstellten. Alle weiteren Reinigungsschritte konnten somit lediglich durch Umfällen aus unterschiedlichen Lösemittelgemischen erfolgen. Allerdings wurden bei den Anthrachinon-Verbindungen mit einer zentralen Anthrachinon-Einheit hierbei nur sehr geringe Reinheitsgrade erzielt, da stets eine größere Menge nicht eindeutig zu identifizierender Nebenprodukte in den NMR-Spektren zu erkennen war. Folglich wurde

entschieden, bei dem ethylenverbrückten Anthrachinon-Zwitterion **128** die Reihenfolge der Entschützung wie in Abbildung 4.6.8 dargestellt umzukehren. Somit wurde zunächst eine Entschützung des Methylester mit Lithiumhydroxid durchgeführt. Allerdings konnten auch bei dieser Reaktionssequenz keine Verbesserung bezüglich der Reinheit erzielt werden. Des Weiteren erschwerte sich die darauf folgende Entschützung der Boc-Funktionen aufgrund der äußerst geringen Löslichkeit der Guanidin-Pyrrolsäure **157** in herkömmlichen Lösemitteln. Um die Reinheit dieser Zielverbindung **128** dennoch weitergehend zu optimieren, wurden mehrere Ausfällungen der protonierten Form aus unterschiedlichen Lösemittelgemischen durchgeführt. Aufgrund der schlechten Laufeigenschaften der Verbindung **128** bei den verwendeten Säulenmaterialien, konnte jedoch keine HPLC-Reinheitskontrolle, auch nicht bei unterschiedlichen Protonierungsgraden, durchgeführt werden. Jedoch waren bereits anhand der ^1H -NMR-Spektren der protonierten Version deutlich nicht zu identifizierende Nebenprodukte nachweisbar, die nicht durch die verwendeten Reinigungsschritte beseitigt werden konnten. Anhand der ^1H -NMR-Spektren konnte jedoch eine Reinheit von ca. 40% bis 60% abgeschätzt werden. Trotz dieser geringen Reinheit wurde die zwitterionische Form der Verbindung **128** durch das Einstellen des pH-Wertes der Reaktionslösung auf 5.8 und anschließendem Abfiltrieren des entstandenen Feststoffes hergestellt.

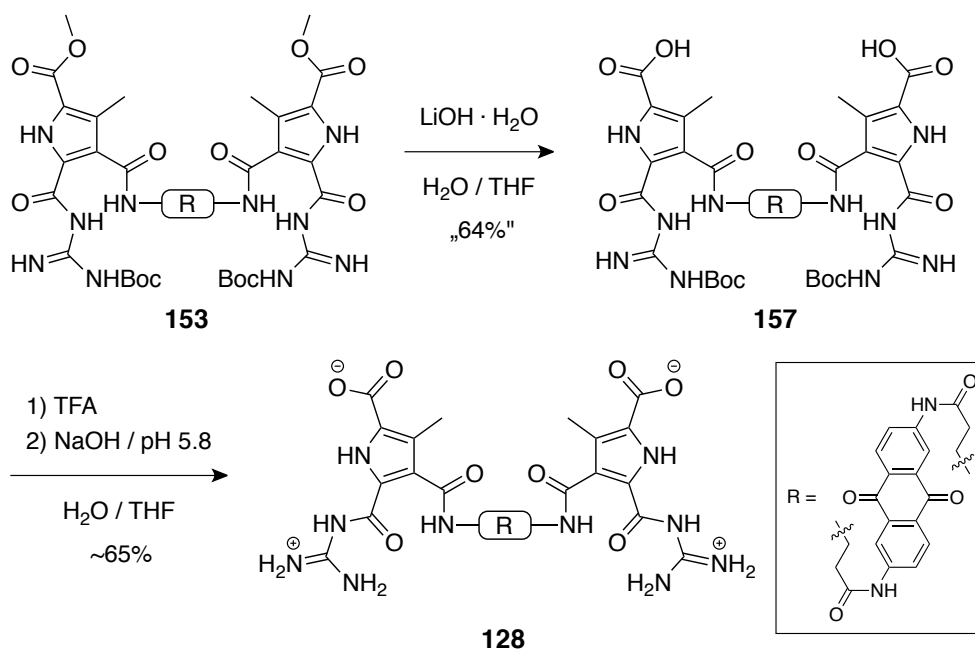


Abb. 4.6.8 Durch die alternative Synthesesequenz konnte das divalente, aromatisch-verbrückte Zwitterions **128** mit einer geschätzten Ausbeute von ca. 42% hergestellt werden.

Abgesehen von diesen unerwünschten Verunreinigungen konnte das divalente, aromatisch-verbrückte Zwitterion **128** jedoch mit einer geschätzten Gesamtausbeute von 36% isoliert werden.

Folglich konnte auch durch die alternative Syntheseroute der Verbindung **128** keine Verbesserung der Reinheit erzielt werden. Aus diesem Grund wurde entschieden, die restlichen Zwitterionen **129–131** in der ursprünglich geplanten Reihenfolge der Entschützungen zu synthetisieren. Somit sollte zuerst die Boc-Schutzgruppe der Guanidinio-Funktionen und darauf folgend die Methylester entfernt werden. Die hieraus resultierenden Synthesesequenzen sind in Abbildung 4.6.9 zusammengefasst.

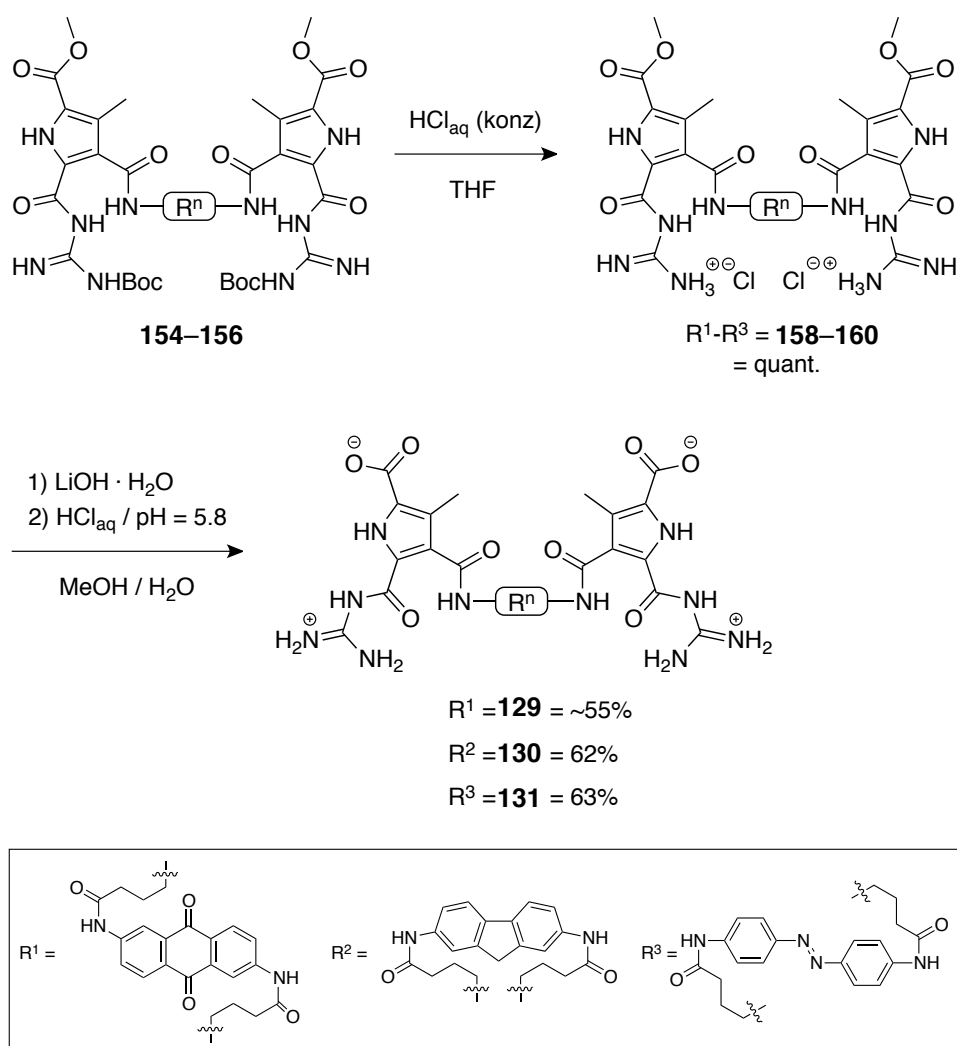


Abb. 4.6.9 Anhand der abgebildeten Synthesesequenz konnten die divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **129–131** mit Gesamtausbeuten von 55% bis 63% hergestellt werden.

Durch dieser Reihenfolge der Entschützungen wurden jedoch ebenfalls die unerwünschten Nebenprodukte bei der Anthrachinon-Verbindung **129** nachgewiesen. Diese konnten analog zu der bereits beschriebenen Verbindung **128** nicht beseitigt

werden. Bei den beiden restlichen divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **130** und **131** konnte dagegen eine analoge Verunreinigung nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend ist somit die ursprünglich geplante Reihenfolge der Entschützung (Boc-Schutzgruppe gefolgt von den Methylestern) der umgekehrten Vorgehensweise des Zwitterions **128** vorzuziehen, da wesentlich besser Ausbeuten erzielt werden konnten. Folglich konnten die divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **129–131** mit einer Gesamtausbeute von 25–43% hergestellt werden. Eine HPLC-Reinheit ließ sich jedoch selbst bei unterschiedlichen Protonierungsgraden aufgrund der schlechten Laufeigenschaften der Zielverbindungen bei den verwendeten Säulenmaterialien nicht bestimmen. Anhand der ermittelbaren Verunreinigungen der NMR-Analysen konnte jedoch bei den beiden Anthrachinon-Verbindungen **128** und **129** eine Reinheit von ca. 40% bis 60% abgeschätzt werden. Da bei den beiden restlichen Verbindungen **130** und **131** dagegen keine Verunreinigungen nachweisbar waren, kann bei diesen Molekülen eine Reinheit von 90% geschätzt werden. Folglich weisen lediglich die beiden Verbindungen **130** und **131** eine ausreichende Reinheit auf, um deren Aggregationseigenschaften eindeutig zu bestimmen.

4.6.3 Spektroskopische Untersuchungen der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen 128–131

Im vorherigen Kapitel wurde die erfolgreiche Synthese der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **128–131** beschrieben. Obwohl aufgrund der geringen Laufeigenschaften keine HPLC-Reinheiten bestimmt werden konnte, sollte dennoch das Aggregationsverhalten dieser Verbindungen durch NMR- und UV-Experimente bestimmt werden. Zunächst soll anhand der beiden Anthrachinon-Verbindungen **128** und **129** überprüft werden, ob die zuvor im Kapitel 4.6.1 aufgestellte Theorie der Mindestlänge der verbrückenden Einheit bestätigt werden kann. Hierbei wurde in Analogie zu den Ergebnissen des vorherigen Kapitels 4.5 vermutet, dass ebenfalls mindestens drei Methylenheiten zwischen der zentralen aromatischen Einheit und den Bindungsmotiven vorhanden sein müssen, damit cyclische Monomere ermöglicht werden. Dies kann anhand des Vergleiches der beiden divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **128** und **129** überprüft werden, die sich lediglich in der Länge des Linkers unterscheiden. So sind bei der Verbindung **128** die zentrale Anthrachinon-Einheit und die Zwitterionen lediglich durch eine Ethyleneinheit voneinander getrennt, während dies bei der Verbindung **129** durch eine Propylenverbindung gewährleistet wird. Folglich wurde

versucht von beiden Verbindungen eine 10 mm Lösung in DMSO herzustellen. Zu diesem Zweck wurden die jeweiligen Lösungen zunächst auf 120 °C erhitzt und anschließend mit einem Ultraschallbad für 10 Minuten behandelt. Hierbei zeigte sich jedoch, dass nur mit der propylenverbrückten Verbindung **129** eine klare, bräunliche Lösung in DMSO hergestellt werden kann. Bei der ethylenverbrückten Verbindung **128** ist dagegen keine Löslichkeit in DMSO nachweisbar. Durch parallel durchgeführte ^1H -NMR- und MS-Messung der protonierten Version dieses Moleküls $\mathbf{128} \cdot 2\text{H}^+$ konnte jedoch deren Existenz eindeutig nachgewiesen werden.

Somit kann bei dem Vergleich der Ergebnisse der aliphatischen, divalenten Verbindungen des Kapitels 4.5 und den unterschiedlichen Löslichkeiten der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **128** und **129** eine große Analogie erkannt werden. In beiden Fällen zeichnen sich die ethylenverbrückten Verbindungen durch ihre nahezu vollständige Unlöslichkeit in DMSO aus. Dagegen sind bei einer Verbrückung mit drei Methyleinheiten eindeutig klare Lösungen bis zu 40 mm in DMSO möglich. Bei den divalenten Verbindungen des Kapitels 4.5 konnte im weiteren Verlauf der spektroskopischen Analysen bewiesen werden, dass durch eine Propylenverbrückung zwischen zwei zwitterionischen Bindungsmotiven cyclische Dimere ermöglicht werden. Werden die Bindungsstellen dagegen nur durch eine Ethyleneinheit voneinander getrennt, kann aus geometrischen Gründen eine analoge Aggregationsform nicht ermöglicht werden. Stattdessen werden größere Strukturen gebildet, die sich durch eine sehr geringe Löslichkeit in DMSO auszeichnen. Mit dem 2,6-Diamidoanthrachinon wurde eine zentrale aromatische Einheit gewählt, die in ihrer Amid-Amid-Ausdehnung dem Zwitteriondimer entspricht. Folglich sollten die potentiellen cyclischen Monomere der Verbindungen **128** und **129** den cyclischen Dimeren der ethylen- bzw. propylenverbrückten, divalenten Zwitterionen des Kapitels 4.5 entsprechen. Diese Überlegung wird durch den Vergleich der jeweiligen Kraftfeldberechnungen der cyclischen Strukturen in Abbildung 4.6.10 gestützt.

Bei dem direkten Vergleich der jeweiligen ethylen- bzw. propylenverbrückten Verbindungen kann eine große Ähnlichkeit der gebildeten Strukturen erkannt werden. So sind sowohl beim cyclischen Dimer des ethylenverbrückten divalenten Zwitterions (B) als auch bei dem cyclischen Monomer der ethylenverbrückten Anthrachinon-Verbindung (E) sehr gespannte Bindungswinkel detektierbar (vergleiche Abbildung 4.6.10 rote Markierung). Hierdurch werden die Zwitteriondimere stark aus ihrer energetisch günstigsten, planaren Anordnung verbogen.

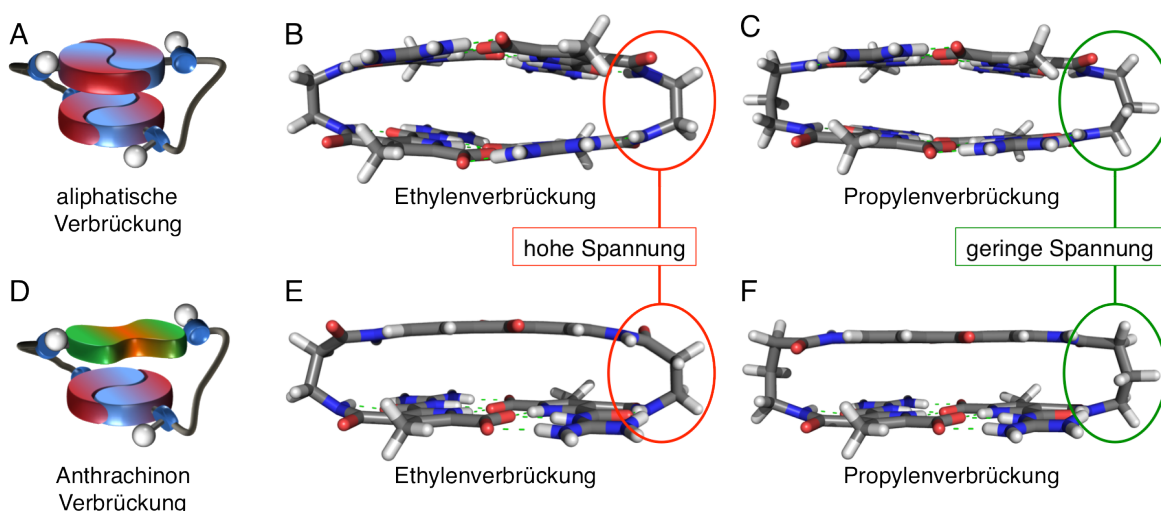


Abb. 4.6.10 Anhand des direkten Vergleiches der jeweiligen berechneten cyclischen Strukturen der aliphatisch verbrückten Dimere (A–C) und den Anthrachinon verbrückten Monomeren (D–E) kann eine große Ähnlichkeit bei den jeweiligen Längen der Verbrückung festgestellt werden. So werden bei einer Ethyleneinheit zwischen den jeweiligen aromatischen Systemen (B, E) mitunter deutliche gespannte Bindungswinkel innerhalb dieser molekularen Schachteln sichtbar (verdeutlicht durch die roten Markierungen). Bei einer Propyleneinheit zwischen diesen aromatischen Systemen (C, F) können dagegen deutlich geringere Spannungen bei diesen cyclischen Systemen beobachtet werden (grüne Markierung; Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 10000 Iterationsschritte).

Bei den analogen propylenverbrückten Verbindungen (C, F) ist dieser Effekt weitaus geringer ausgeprägt. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des vorherigen Kapitels 4.5 kann somit auch bei den divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **128** und **129** geschlussfolgert werden, dass drei Methyleneinheiten zwischen den jeweiligen aromatischen Systemen vorliegen müssen, um cyclische Monomere zu ermöglichen.

4.6.3.1 Spektroskopische Messungen der Verbindung 130

Wie bereits erwähnt konnten bei der Anthrachinon-Verbindung **129** nicht zu beseitigende Verunreinigungen anhand der ^1H -NMR-Messungen nachgewiesen werden. Somit konnte nur eine ungefähre Reinheit der Verbindung von 40–60% ermittelt werden. Da sich des Weiteren die ^1H -NMR-Signale der Nebenprodukte mit den Signalen der Verbindung **129** überlagerten, konnten folglich keine eindeutigen Zuordnungen der ^1H -Signale erfolgen. Weiterhin können die Effekte, welche diese Verunreinigungen auf potentielle UV-Messungen haben, nicht genau bestimmt werden. Folglich wird eine eindeutige Zuordnung von Effekten bei den spektroskopischen Messungen des divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterions **129** nahezu unmöglich. Da jedoch sowohl die räumliche Dimension der zentralen aromatischen Einheiten, als auch die Lage der charakteristischen NH-Signale bei der Anthrachinon-Verbindungen **129** und dem Fluoren-

Analogon **130** nahezu identisch sind, wurde entschieden das Aggregationsverhalten dieser Moleküle ausschließlich anhand des divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterions **130** zu analysieren.

Aus diesem Grund wurde zunächst von einer 10 mM Lösung der Verbindung **130** ein ^1H -NMR-Spektrum gemessen. Da es sich bei der Verbindung um ein propylenverbrücktes divalent Zwitterion handelt, kann in Analogie zu den Berechnungen der Anthrachinon-Verbindung **129** in Abbildung 4.6.10 davon ausgegangen werden, dass ebenfalls ein cyclisches Monomer gebildet werden kann. Folglich sollte dieser Zyklus eine große strukturelle Ähnlichkeit zu dem cyclischen Dimer des propylenverbrückten, aliphatischen Zwitterions **101** aufweisen. Um erste Hinweise bezüglich dieser Überlegung zu erhalten, wurden die jeweiligen ^1H -NMR-Spektren in dem Bereich von $\delta = 6.9$ bis $\delta = 15.5$ miteinander verglichen (Abbildung 4.6.11).

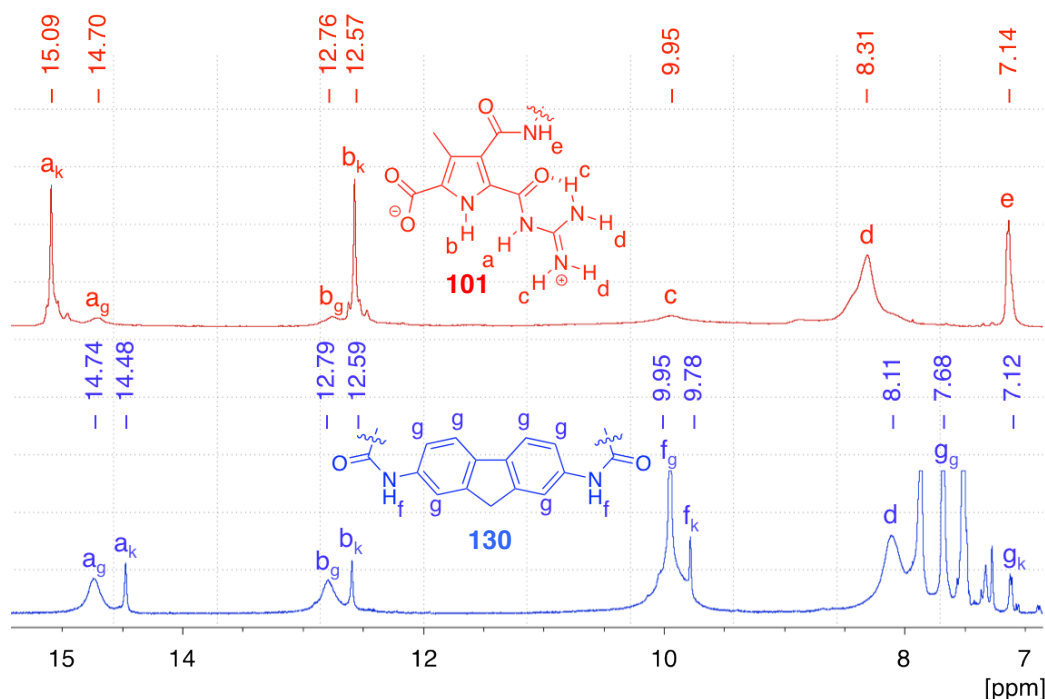


Abb. 4.6.11 Anhand des Vergleiches der jeweiligen ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **101** und **130** wird deutlich, dass in beiden Fällen ein doppelter Datensatz der für die Dimerisierung charakteristischen NH-Signale vorliegt. Diesen konnten durch DOSY-NMR-Messungen zwei unterschiedlich großen Strukturen zugeordnet werden. So ist in beiden Fällen eine kleinere (n_k) und eine größere (n_g) Aggregation in Lösung vorhanden (je 10 mM; $\delta = 6.9\text{--}15.5$; $\text{DMSO-}D_6$).

In beiden Spektren ist ein doppelter Datensatz der für die Dimerisierung charakteristischen NH-Signale detektierbar. Bei der propylenverbrückten Verbindung **101** konnten diese Signale bereits unterschiedlichen Aggregationsformen zugeordnet werden (vergleiche Kapitel 4.5.3). So konnte durch DOSY-NMR-Experimente den Signalen mit der größeren Intensität (n_k) ein hydrodynamischer Durchmesser von 1.94 nm zugeordnet

werden. Durch weitere spektroskopische Analysen wurde diesem Signal das cyclische Dimer zugeordnet. Parallel hierzu wurde bei dem Datensatz mit der geringeren Intensität (n_g) ein größerer hydrodynamischer Durchmesser von 2.28 nm ermittelt. Bei dieser Aggregation handelt es sich ebenfalls um eine cyclische Aggregation der Verbindung **101**. Allerdings konnte aufgrund der nahezu identischen Größe nicht zwischen einem cyclischen Tri- und einem Tetramer unterschieden werden.

Bei der divalenten, aromatisch-verbrückten Verbindung **130** kann ebenfalls ein doppelter Datensatz der NH -Signale detektiert werden. Folglich kann bereits durch diese spektroskopische Besonderheit vermutet werden, dass zwei unterschiedliche Aggregationsformen in Lösung vorliegen. Dies konnte durch parallel durchgeführte DOSY-NMR-Messungen weitergehend bestätigt werden, da zwei unterschiedliche hydrodynamische Durchmesser ermittelt wurden. So weist die kleinere Aggregationsform (n_k) einen Durchmesser von $D_H = 1.73$ nm auf, während die Größere (n_g) Struktur eine Dimension von $D_H = 3.16$ nm besitzt. Bei dem Vergleich der 1H -NMR-Spektren der beiden divalenten Verbindung **101** und **130** wird die große Ähnlichkeit des Signalsatzes der beiden größeren Spezies n_g deutlich. So kann bei den jeweiligen Signalen n_g nicht nur eine sehr ähnliche Linienbreite, sondern auch eine nahezu identische Positionierung auf der NMR-Skala beobachtet werden. Folglich kann hieraus geschlossen werden, dass die geometrische Struktur der zwitterionischen Bindungsstellen bei den beiden jeweiligen größeren Aggregaten nahezu identisch ist.

Parallel zu den 1H -NMR-Signalen der größeren Spezies (n_g), kann bei beiden Verbindungen ein Datensatz einer kleineren Aggregation n_k detektiert werden. Diese weisen eine nahezu identische Linienbreite auf, was durch die ähnliche Größen der beiden Strukturen erklärbar ist ($n_{k(101)} \triangleq D_H = 1.94$ nm; $n_{k(130)} \triangleq D_H = 1.73$ nm). Auch die Lage der jeweiligen NH -Signale b_k und e_k ist nahezu identisch. Allerdings kann bei den beiden Signalen der Amid- NH -Protonen a_k ein deutlicher Unterschied in ihrer Verschiebung festgestellt werden. Während bei der aliphatischen Verbindung dieses Signal bei $\delta \approx 15.1$ detektiert werden kann, ist es bei der aromatisch-verbrückten Verbindung bei $\delta \approx 14.5$ nachweisbar.

Folglich werden bei den 1H -NMR-Spektrum der Verbindung **130** zwei unterschiedliche Aggregationsformen beschrieben, die sich deutlich in ihrer Größe unterscheiden. Hierbei könnte es sich um zwei unterschiedliche cyclische Strukturen der Verbindung handeln. Bei dem aliphatisch verbrückten Zwitterion **101** konnten die analogen Verbindungen dem cyclischen Dimer und den nächst größeren Homologen (Tri/Tetramer) zugeordnet werden. Bei dem direkten Vergleich der jeweils kleineren Aggregationsform der beiden Verbindungen **101** und **130** kann sowohl bezüglich der 1H -NMR-Signale als auch bei den

jeweiligen hydrodynamischen Durchmessern eine große Analogie nachgewiesen werden. Einzig die Verschiebung der Amid-NH-Signale (a_k) unterscheiden sich. Somit kann bei beiden Strukturen eine nahezu identische geometrische Struktur der Bindungsstelle vermutet werden. Lediglich die jeweiligen Amid-Protonen unterscheiden sich hierbei bezüglich ihres magnetischen Umfeldes. Strukturell wurde bei dem Design der aromatisch-verbrückten Verbindungen ein aggregiertes Zwitteriondimer durch eine aromatische Einheit mit ähnlicher Amid-Amid-Distanzen ersetzt (vergleiche Kapitel 4.6.1). Folglich könnte es sich bei der kleineren Struktur der Verbindung **130** um ein cyclisches Monomer handeln. Diese Überlegung wird durch die nahezu identischen hydrodynamischen Durchmesser beider Verbindungen **101** und **130** gestützt. Bei der Betrachtung einer durch Kraftfeldberechnungen optimierten Struktur eines solchen cyclischen Monomers der Verbindung **130** wird deutlich, dass hierbei das Zwitteriondimer nahezu vollständig parallel zu dem aromatischen System der Fluoren-Einheit ist (Abbildung 4.6.12 A). Durch diese parallele Anordnung der jeweiligen aromatischen Systeme könnten die Amid-NH-Protonen der zwitterionischen Einheiten in dem Anisotropiekegel der Fluoren-Einheit stehen, wodurch deren Hochfeldverschiebung zustande kommen könnte.

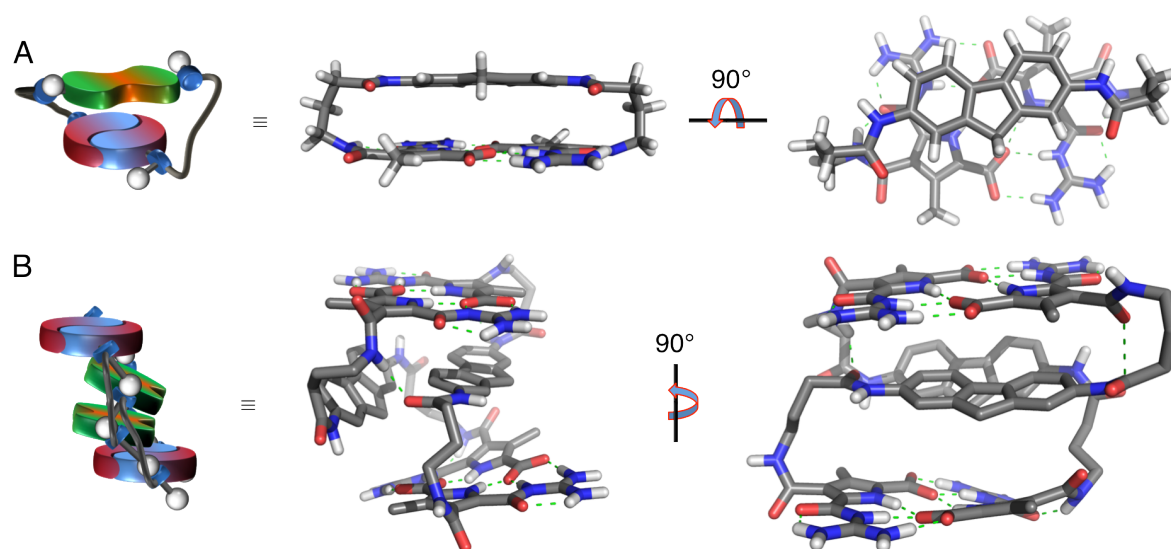


Abb. 4.6.12 Die jeweiligen berechneten Strukturen einerseits des cyclischen Monomeres (A) und andererseits des cyclischen Dimeres (B) der Verbindung **130** belegen, dass sich beide Strukturen einerseits bezüglich der Größe unterscheiden. Andererseits wird deutlich, dass bei dem cyclischen Monomer die jeweiligen aromatischen Systeme nahezu vollständig parallel zueinander sind, während diese strukturelle Eigenschaft bei dem Dimer nicht gegeben ist (Macromodel V 8.5; OPLS_2005; Wasser; 50000 Iterationsschritte).

Da es sich bei der Verbindung **130** um eine divalente Spezies handelt, liegt die Vermutung nahe, dass ihre Aggregation nach dem Ring-Ketten-Mechanismus erfolgt. Folglich können neben dem cyclischen Monomer sowohl höher geordnete Zyklen, aber

auch lineare Strukturen in Lösung vorliegen. Bei den aliphatisch verbrückten, divalenten Systemen des Kapitels 4.5 konnte gezeigt werden, dass die linearen Strukturen aufgrund ihrer Größe nicht anhand der NMR-Analysen nachgewiesen werden konnten. Stattdessen wurden die dort nachgewiesenen größeren Partikel den jeweiligen höher geordneten cyclischen Aggregaten zugeordnet. Da bei den aromatisch-verbrückten Verbindungen eine ähnliche Aggregation vermutet wird, könnte es sich folglich auch bei deren größeren Struktur um eine cyclische Aggregationen handeln. Hierbei könnte es sich, wie in Abbildung 4.6.12 B dargestellt, um ein cyclisches Dimer handeln. In diesem Fall wären die beiden Fluoren-Einheiten zwischen den jeweiligen Zwitteriondimern positioniert, wobei die jeweiligen aromatischen Systeme nicht parallel zueinander orientiert sind. Hierdurch sollten die Protonen der Zwitteriondimere nicht in dem Anisotropiekegel des Fluoren-Aromaten stehen. Diese Überlegung wird durch die Tatsache gestützt, dass bei den ^1H -NMR-Messungen keine Verschiebungen der NH-Signale bei der größeren Struktur der Verbindung **130** vorliegen

Aufgrund der supramolekularen Natur der Aggregation müssen die beiden cyclischen Strukturen in einem konzentrationsabhängigen Gleichgewicht zueinander stehen. Folglich sollte bei unterschiedlichen Konzentrationen auch eine Verschiebung des jeweiligen Verhältnisses der beiden Aggregationsformen zueinander feststellbar sein. Um diese Theorie zu überprüfen, wurden von der Verbindung **130** in dem Konzentrationsintervall von 0.5 mM bis 40 mM ^1H -NMR-Spektren gemessen und miteinander verglichen (Abbildung 4.6.13). Anhand dieser Verdünnungsreihe ist gut das konzentrationsabhängige Gleichgewicht zwischen dem cyclischen Monomer und dem potentiellen Dimer der Verbindung **130** ersichtlich. So kann bei dem Vergleich der Integrale der jeweiligen Aggregationsformen das Verhältnis beider Strukturen zueinander ermittelt werden. Bei einem Vergleich der jeweiligen Integrale des Guanidiniocarbonyl-Amid-NH-Signals (a) wird hierdurch ersichtlich, dass bei einer 40 mM Lösung die größere Aggregation im deutlichen Überschuss vorliegt. Wird dagegen die Konzentration auf 0.5 mM reduziert, wird das Gleichgewicht auf die Seite der kleineren Aggregationsform verschoben. Diese Tatsache wird verständlich, wenn der Ring-Ketten-Mechanismus der Aggregation zugrunde gelegt wird. Bei diesem wird ein konzentrationsabhängiges Aggregationsverhalten von cyclischen Strukturen unterschiedlicher Ordnung vorausgesetzt (vergleiche Kapitel 3.1.3).

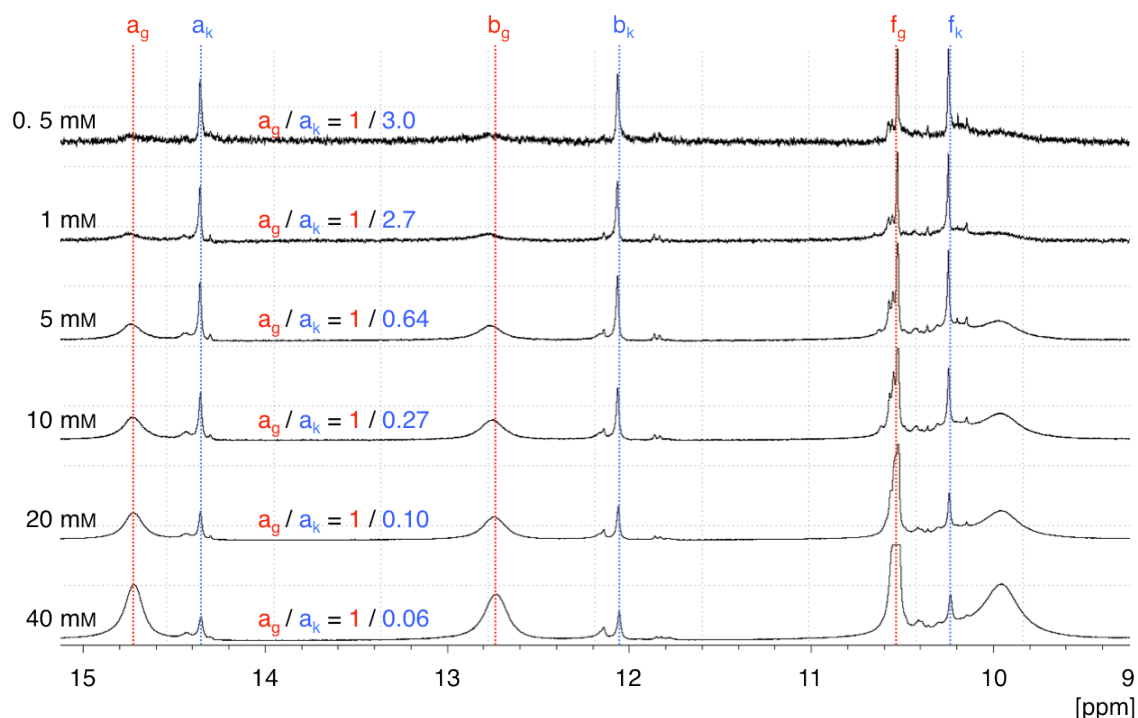


Abb. 4.6.13 Durch die ^1H -NMR-Verdünnungsreihe in $\text{DMSO-}D_6$ des Zwitterions **130** von 40 mM auf 0.5 mM kann eindeutig das konzentrationsabhängige Gleichgewicht der beiden Aggregationsformen nachgewiesen werden. Während bei einer Konzentration von 40 mM noch eindeutig die größere Aggregationsform (n_g) im Überschuss vorliegt, dominiert bei ab 1 mM deutlich die kleinere Struktur (n_k).

Zusammenfassend wird bei dem ^1H -NMR-Verdünnungsexperiment in dem Konzentrationsbereich von 40 mM bis 0.5 mM die Deaggregation eines vermutlich cyclischen Dimers in seine korrespondierende monomere Form beschrieben. Hierbei wurde aufgrund der Hochfeldverschiebung des Guanidiniocarbonyl-Amid-NH-Signals (a) vermutet, dass lediglich in der monomeren Form zusätzliche Wechselwirkungen zwischen den einzelnen aromatischen Systemen existieren. Diese aromatischen Interaktionen sollten eindeutig anhand der jeweiligen UV-Spektren nachweisbar sein.

Aus diesem Grund wurde in dem Konzentrationsbereich von 0.5 von 40 mM eine UV-Verdünnungsreihe angefertigt. Dieser Konzentrationsbereich wurde gewählt, da bei der 0.5 mM Lösung der NMR-Verdünnungsreihe die größere Verbindung noch eindeutig nachgewiesen werden konnte. Durch die Verdünnung sollte jedoch das Gleichgewicht stark auf die Seite der kleineren Aggregationsform verschoben werden. Falls sich bei dieser Deaggregation die elektronische Struktur der Verbindungen verändert, kann dies durch den Unterschied der jeweiligen UV-Spektren nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser UV-Verdünnungsreihe von Verbindung **130** sind in Abbildung 4.6.14 A darstellt.

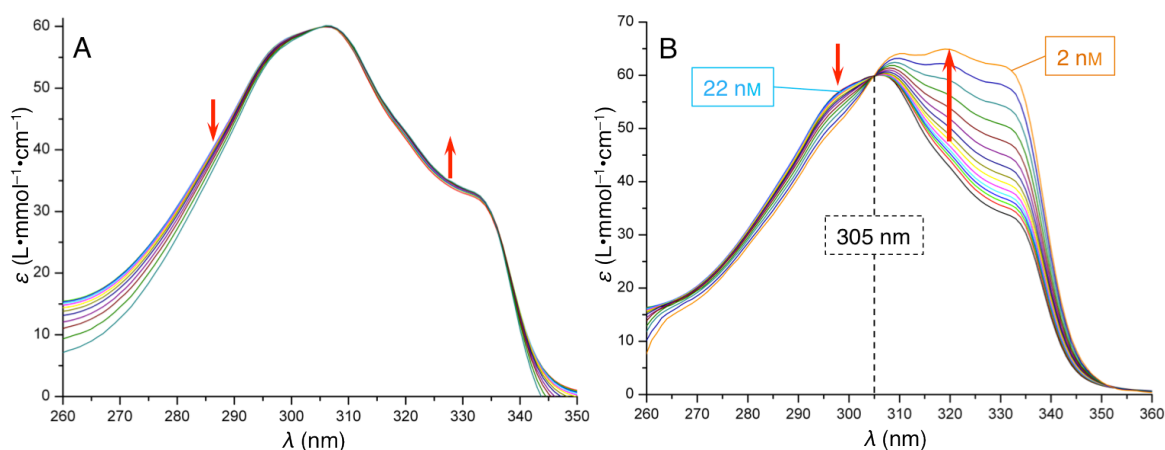


Abb. 4.6.14 Bei der Verdünnung des divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterions **130** von 0.5 mM auf 40 nM (A) können lediglich geringe Veränderungen der molaren Extinktionskoeffizienten ε bei unterschiedlichen Wellenlängen λ registriert werden. Erst bei einer Verdünnung von 54 nM auf 2 nM (B) kann eine deutliche Rotverschiebung der Absorptionsmaxima festgestellt werden.

Allerdings kann bei dieser UV-Verdünnungsreihe in dem Konzentrationsbereich von 0.5 mM auf 40 nM nahezu keine Veränderung der jeweiligen molaren Extinktionskoeffizienten ε detektiert werden. So ist lediglich eine geringe Abnahme der Intensitäten im kurzwelligen Bereich und parallel dazu eine Zunahme bei größeren Wellenlängen feststellbar. Allerdings konnte bei den analogen Messungen der propylenverbrückten, aliphatischen Verbindung **101** ebenfalls keine Veränderung der UV-Spektren beobachtet werden, obwohl bei dem NMR-Experiment bei gleichen Konzentrationen eindeutig eine Deaggregation nachgewiesen wurde (vergleiche Kapitel 4.5.3.1).

Bei dieser Verbindung **101** konnte ermittelt werden, dass parallel zu den beiden cyclischen Verbindungen eine lineare Aggregation vorliegt, die aufgrund ihrer Größe nicht bei den NMR-Messungen erfasst wurde. Folglich wurden die UV-Spektren hauptsächlich durch diese lineare Aggregation verursacht. Erst durch eine weitere Verringerung der Konzentrationen konnte ein eindeutiger Effekt bei dem UV-Verdünnungsexperiment nachgewiesen werden. Bei der aromatisch-verbrückten Verbindung **130** wird eine zu dem aliphatischen, divalenten Zwitterion **101** analoge Aggregation vermutet. Folglich könnten die UV-Spektren der Verbindung **130** in dem Konzentrationsbereich von 0.5 mM auf 40 nM ebenfalls hauptsächlich durch Partikel verursacht werden, die aufgrund ihrer Größe keine registrierbaren Signale bei den NMR-Analysen ergaben. Aus diesem Grund sollte erst bei einer weiteren Reduzierung der Konzentration ein nachweisbarer Effekt auftreten. Aus diesem Grund wurde die UV-Verdünnungsreihe in dem Konzentrationsbereich von 54 nM auf 2 nM fortgesetzt (Abbildung 4.6.14 B). Hierbei zeigte sich, dass bis zu einer Konzentration von ca. 22 nM nahezu keine Veränderungen der molaren Extinktionskoeffizienten ε detektierbar sind. Wird die Konzentration jedoch weiter reduziert, kann

sowohl eine deutliche Abnahme der Absorptionsband bei ca. 300 nm als auch die Entstehung neuer Banden bei 310 nm, 320 nm und 330 nm beobachtet werden. Dieser Prozess ist in dem untersuchten Konzentrationsbereich bis 2 nM noch nicht abgeschlossen, da die molaren Extinktionskoeffizienten ϵ bei der Erniedrigung der Konzentrationen nicht konstant sind. Parallel zu den Veränderungen bezüglich der Absorptionsbanden wird bei 305 nm ein isosbestischer Punkt gebildet, der auf die Anwesenheit zweier unterschiedlicher elektronischer Strukturen hindeutet.

Hierbei entspricht die charakteristische Intensitätszunahme der Absorptionsspektren einem in der Literatur bekannten Prozess. So können ähnliche Effekte bei dem Deaggregationsprozess von π - π -gestapelten, aromatischen Systemen hin zu den jeweiligen isolierten Molekülen beobachtet werden.^[116,141,142] Folglich scheinen bei den größeren Aggregaten zusätzliche **intermolekulare** Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Systemen zu bestehen. Ein eindeutiger Beweis für eine π - π -Wechselwirkung zwischen der Fluoren-Einheit und dem dimerisierten Zwitterion, kann jedoch nicht anhand der UV-Spektren ermittelt werden.

Ob bei dem UV-Verdünnungsexperiment zu den bereits beschriebenen Effekten auch eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima existiert, kann ebenfalls aufgrund der Überlagerung der neuen Signale nicht eindeutig nachgewiesen werden. Diese bathochrome Verschiebung um ca. 20 nm in Kombination mit einem isosbestischen Punkt könnte hierbei einer Umorientierung der peripheren Amidbindungen im Bezug zur Pyrrolebene entsprechen (vergleiche Kapitel 4.4.3). So wurde bei den großen Strukturen eine senkrechte Positionierung der peripheren Amidbindung zur Pyrrolebene ermittelt, wodurch **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den jeweiligen Amidfunktionen ermöglicht werden. Im Rahmen der Deaggregation zum cyclischen Dimer nehmen diese Amidbindungen dagegen eine parallele Orientierung zur Pyrrolebene ein, wodurch eine **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Amid und dem Guanidiniocarbonyl-Sauerstoffatom möglich wird.

Bei dem UV-Verdünnungsexperiment der Verbindung **130** kann jedoch eindeutig die Existenz eines isosbestischen Punktes bei ca. 304 nm und die Abnahme der Absorptionsbande bei 300 nm registriert werden. Diese Effekte sprechen dafür, dass bei dem Deaggregationsprozess der größeren Struktur hin zum cyclischen Monomer die periphere Amidbindung von einer senkrechten in einer parallele Orientierung übergeht. Folglich scheinen bei dem cyclischen Monomer der Verbindung **130** die **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem peripheren Amid und den Guanidiniocarbonyl-Sauerstoffatomen möglich zu sein.

Somit konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass eine konzentrationsabhängige Aggregation der aromatisch-verbrückten, divalenten Verbindung **130** existiert. Bei Konzentrationen von über 22 nM liegen wahrscheinlich sowohl große, lineare Strukturen, als auch cyclische Dimere vor. Der strukturelle Zusammenhalt wird hierbei neben der Dimerisierung der zwitterionischen Bindungsstellen durch zusätzliche **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen und zusätzlichen π - π -Wechselwirkungen der aromatischen Systeme gewährleistet. Wird die Konzentration dagegen unterhalb von 22 nM reduziert, findet ein Deaggregationsprozess zu den jeweiligen cyclischen Monomeren statt. Hierbei werden sowohl die **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen als auch die π - π -Wechselwirkungen gebrochen. Somit können die peripheren Amidbindungen eine parallele Orientierung zu den Pyrrolebenen einnehmen, wodurch **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen diesen Amid- und den Guanidiniocarbonyl-Sauerstoffatomen ermöglicht werden.

4.6.3.2 Spektroskopische Messungen der Verbindung 131

Anhand der Anthrachinonverbindungen **128** und **129** konnte bereits gezeigt werden, dass mindestens drei Methylenheiten zwischen den Zwitterionen und der verbrückenden aromatischen Einheit existieren müssen, um cyclische Monomere zu ermöglichen. Hierbei wurde die Tatsache genutzt, dass die Diamido-Anthrachinon-Einheit in ihrer räumlichen Amid-Amid-Ausdehnung nahezu identisch mit dem Zwitteriondimer ist (vergleiche Kapitel 4.6.1). Des Weiteren stellen beide Systeme aufgrund ihres aromatischen Systems ein vollständig planares System dar. Hieraus leitet sich die Fragestellung ab, inwieweit die Aggregationseigenschaften eines divalenten, aromatisch-verbrückten Systems beeinflusst werden können, wenn sowohl die Länge, als auch die Geometrie der zentralen aromatischen Einheit variiert wird. Diese beiden Effekte können mit der Azoverbindung **131** analysiert werden, bei der eine *cis/trans*-Isomerisierung durch die Wechselwirkung mit Licht induziert werden kann.

Um den Effekt einer solchen Isomerisierung auf die Aggregationseigenschaften eines divalenten, aromatisch-verbrückten Systems zu ermitteln, wurde zunächst ein ^1H -NMR-Spektrum der thermodynamisch stabileren *trans*-Form der Verbindung **131** gemessen. Dieses Spektrum wurde darauf Folgend mit dem ^1H -NMR-Spektrum der Fluoren-Verbindung **130** verglichen, bei dem die jeweiligen ^1H -NMR-Signale eindeutig unterschiedlichen Aggregationsformen zugeordnet werden konnten. (Abbildung 4.6.15).

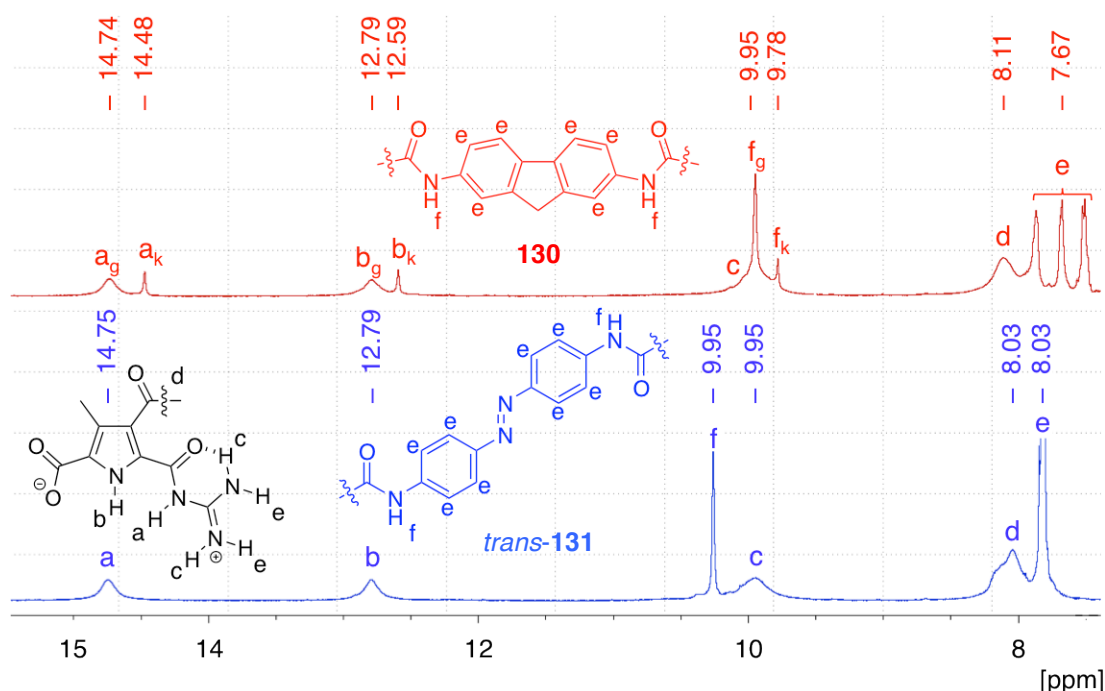


Abb. 4.6.15 Bei dem Vergleich der jeweiligen ¹H-NMR-Spektren der Fluoren-Verbindung **130** und der *trans*-Version der Azoverbindung **131** wird deutlich, dass bei letzterer lediglich eine Aggregationsform in Lösung vorliegt. Bei dieser scheint, aufgrund der großen Ähnlichkeit der jeweiligen Signale, die zwitterionische Bindungsstelle ähnlich angeordnet zu sein, wie bei der größeren Struktur (*n_g*) der Verbindung **130** (je 10 mM; DMSO-*D*₆).

Bei der Fluoren-Verbindung **130** konnten den jeweiligen Signalen unterschiedlich große Aggregate zugeordnet werden. So besaßen die kleineren Strukturen (*n_k*) einen hydrodynamischen Durchmesser von 1.73 nm, während dieser bei dem größeren Partikel *D_H* = 3.16 nm betrug. Diese beiden Aggregationsformen konnten dem cyclischen Monomer und dem Dimer zugeordnet werden.

Bei der *trans*-Azoverbindung kann dagegen nur ein Datensatz ermittelt werden, der sowohl bezüglich der Linienbreite, als auch in der jeweiligen Verschiebung auf der NMR-Skala dem Datensatz des potentiellen Dimers der Verbindung **130** entspricht. Folglich liegt die Vermutung nahe, dass bei der *trans*-Azoverbindung **131** in Lösung lediglich eine Aggregationsform vorliegt, die eine große strukturelle Ähnlichkeit zu dem cyclischen Dimer der Fluoren-Verbindung **130** hat. Diese Vermutung wird weitergehend durch parallel durchgeführte DOSY-NMR-Messungen des divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterions **131** gestützt. Hierbei kann lediglich ein hydrodynamischer Durchmesser von *D_H* = 4.33 nm ermittelt werden, der wesentlich größer als bei einem erwarteten cyclischen Monomer ist. Die Existenz eines solchen cyclischen Monomers der *trans*-Verbindung **131** konnte jedoch durch keine der durchgeführten ¹H-NMR-Messungen belegt werden. So kann auch durch eine Verringerung der Konzentration auf 0.1 mM keine Veränderung der ¹H-NMR-Spektren beobachtet werden. Dies könnte einerseits durch die Tatsache begründet werden, dass oberhalb einer Konzentration von 0.5 mM keine Deaggregation

zum cyclischen Monomer erfolgt. Andererseits, könnte dies auch ein erster Hinweis sein, dass aufgrund der etwas längeren Amid-Amid-Distanz eines *trans*-Diamido-Azobenzols im Vergleich zu einer Diamido-Fluoren-Einheit aus geometrischen Gründen kein cyclisches Monomer gebildet werden kann.

Bevor nähere Untersuchungen hierzu erläutert werden, soll jedoch zunächst die Möglichkeit einer *cis/trans*-Isomerisierung durch die Wechselwirkung mit UV-Licht analysiert werden.

Hierfür wurde eine 10 mM Lösung der Verbindung **131** für jeweils 10 Minuten mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm bestrahlt. Die Ergebnisse dieses Schaltprozesses sind in Abbildung 4.6.16 zusammengefasst.

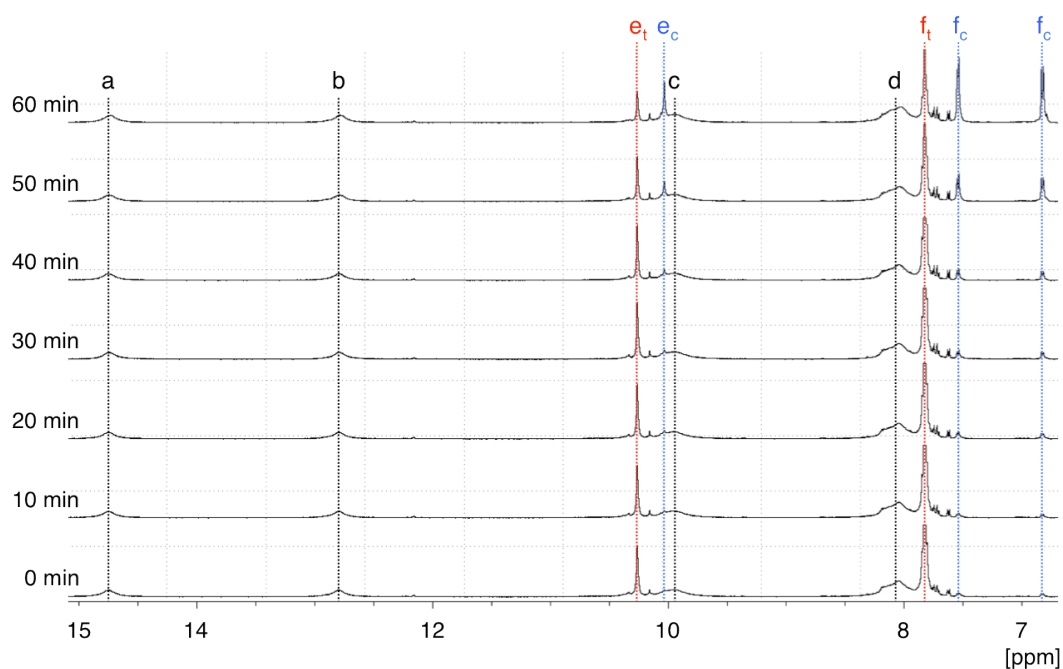


Abb. 4.6.16 Anhand der jeweiligen ¹H-NMR-Spektren der Verbindung **131** kann der Prozess der Isomerisierung der *trans*-Version (*n_t*) in die korrespondierende *cis*-Form (*n_c*) durch die Wechselwirkung mit UV-Licht registriert werden (DMSO-D₆, UV-Licht = 366 nm, je 10 Minuten).

Beim Übergang der *trans*-Form in ihre korrespondierende *cis*-Version der Verbindung **131** kann nahezu keine Veränderung der für die Dimerisierung charakteristischen NH-Signale (a–d) detektiert werden. So deutet lediglich ein neuer Signalsatz für die Protonen des Azobenzol-Amids *e_c* und der CH-Gruppen des Azobenzols *f_c* auf die Isomerisierung hin. Hierbei ist das Amid-Signal *e_c* um ca. $\Delta\delta = 0.23$ im Vergleich zu dem korrespondierenden Signal *e_t* des *trans*-Isomers hochfeldverschoben. Im Falle der aromatischen CH-Signale *f_c* können zwei separate Signale bei $\delta = 7.53$ und $\delta = 6.82$ detektiert werden.

Die Tatsache, dass die für die Dimerisierung charakteristischen *NH*-Signale (a–d) bei der *cis/trans*-Isomerisierung unverändert bleiben, deutet auf eine unveränderte Struktur der zwitterionischen Bindungsstellen bei dieser Transformation hin. Allerdings konnte durch parallel durchgeführte DOSY-NMR-Experimente bewiesen werden, dass bei der Isomerisierung dennoch eine strukturelle Änderung der Aggregation erfolgt. So kann eine Verringerung des hydrodynamischen Durchmessers der *trans*-Form ($D_H = 4.33$ nm) auf $D_H = 3.52$ nm der *cis*-Version registriert werden. Dies ist jedoch verständlich, da die Geometrie der Azobenzol-Einheit bei der Transformation des *trans*-Isomers in die korrespondierende *cis*-Version von einer vollständig planaren Anordnung in eine kürzere, gewinkelte Form übergeht (vergleiche Kapitel 4.6.1, Abbildung 4.6.4).

In wie weit bei diesem Isomerisierungsprozess die Amidfunktion in der rückwärtigen Pyrrolperipherie betroffen ist, sollte durch ergänzende UV-spektroskopische Messungen analysiert werden. Sollte im Rahmen der *cis/trans*-Isomerisierung eine Umorientierung der peripheren Amidbindung von einer senkrechten in eine parallele Orientierung stattfinden, kann dies eindeutig anhand der jeweiligen UV-Spektren nachgewiesen werden. So wurde in dem Kapitel 4.4.3 bewiesen, dass bei einer Umorientierung der peripheren Amidbindung von einer senkrechten in eine parallele Orientierung anhand einer bathochromen Verschiebung der Absorptionsmaxima um ca. 20 nm mit einem isosbestischen Punkt detektiert werden kann. Sollte folglich im Rahmen der UV-Analysen der *cis/trans*-Isomerisierung eine Verschiebung der Pyrrol-Absorptionsbanden bei ca. 300 nm auf ca. 320 nm mit einem isosbestischen Punkt registriert werden, kann hierdurch eine Umorientierung der peripheren Amidbindung nachgewiesen werden.

Zur Überprüfung dieser Überlegung wurde eine 0.1 mM Lösung der *trans*-Azobenzol-Verbindung **131** analog zu den NMR-Messungen mit UV-Licht der Wellenlänge 366 nm bestrahlt (Abbildung 4.6.17 A). Bei dieser Isomerisierung von der *trans*- in die *cis*-Version kann eine deutliche Abnahme der Absorptionsbande bei ca. 380 nm beobachtet werden, wobei parallel ein isosbestischer Punkt bei 334 nm detektierbar wird. Diese Beobachtung ist charakteristisch für eine Transformation einer *trans*-Azoverbindung in ihr korrespondierendes *cis*-Isomer.^[143–145] Allerdings kann bei diesem Schaltprozess bei einer 0.1 mM Lösung der Verbindung **131** keine Verschiebung der Absorptionsbande bei ca. 300 nm beobachtet werden. Folglich kann bei der Isomerisierung davon ausgegangen werden, dass keine Umorientierung der peripheren Amidbindung stattfindet. Dies wird weitergehend durch die Abwesenheit eines weiteren isosbestischen Punktes bei ca. 310 nm bestätigt.

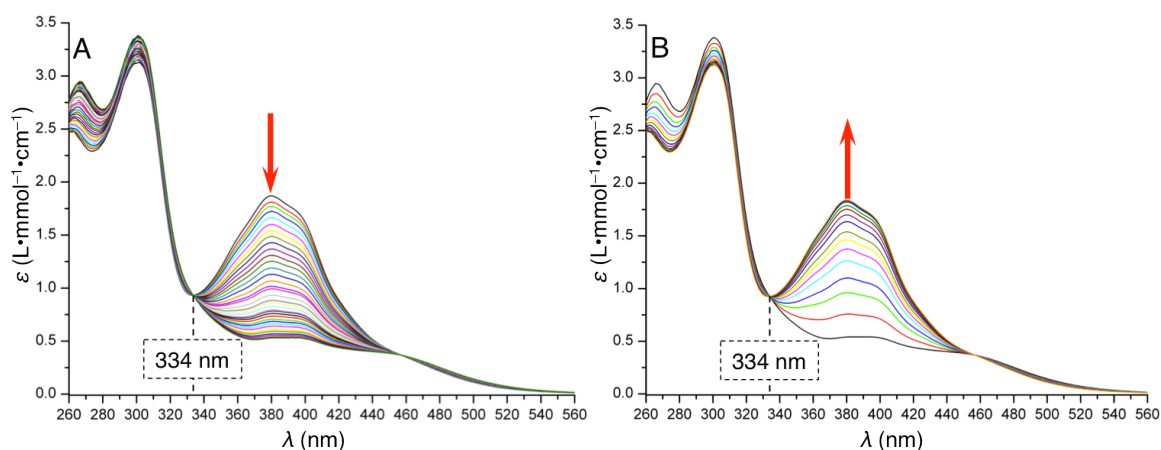


Abb. 4.6.17 Anhand der UV-spektroskopischen Analyse kann der reversible Schaltprozesses der *cis/trans*-Isomerisierung von Verbindung **131** beobachtet werden (A: Isomerisierung der *trans*- in die *cis*-Version durch Bestrahlung mit UV-Licht (366nm) für je 10 Sekunden; B: Isomerisierung der *cis*- in die *trans*-Version durch Bestrahlung mit Tageslicht für je 10 Sekunden; $c = 0.1 \text{ mM}$).

Dass die Isomerisierung jedoch reversibel durchgeführt werden kann, konnte durch die Umkehr dieses Prozesses durch die Wechselwirkung mit Tageslicht bewiesen werden (Abbildung 4.6.17 B). So wurde die Lösung des zuvor hergestellten *cis*-Isomers der Verbindung **131** für je 10 Sekunden mit Tageslicht bestrahlt. Hierbei konnte die Rückgewinnung der für ein *trans*-Isomer charakteristischen Absorptionsband bei 380 nm beobachtet werden.

Bei der untersuchten Konzentration von 0.1 mM konnte wie bereits erwähnt, kein Hinweis auf eine Umorientierung der jeweiligen peripheren Amidfunktionen festgestellt werden. Für eine genauere Differenzierung der jeweiligen Form wurden von beiden Isomeren der Verbindung **131** unabhängige UV-Verdünnungsreihen in den Konzentrationsbereichen von 100 nM bis 3 nM bei dem *trans*- und 84 nM bis 1 nM bei dem *cis*-Isomer durchgeführt. (Abbildung 4.6.18). Im Falle des *trans*-Isomers kann bei einer Verdünnung von 100 nM auf 3 nM keine Verschiebung der Absorptionsmaxima beobachtet werden (Abbildung 4.6.18 A). Folglich findet in diesem Konzentrationsbereich keine Umorientierung der peripheren Amidbindung statt. Vielmehr kann aufgrund der Position der Absorptionsmaxima bei ca. 300 nm davon ausgegangen werden, dass in dem gesamten Konzentrationsbereich eine senkrechte Positionierung dieser Amidbindung vorliegt. Dies wird aufgrund der nahezu identischen Lage der Absorptionsmaxima bei der Vergleichsverbindung **62** ersichtlich (Kapitels 4.3), bei der ebenfalls eine senkrechte Orientierung nachgewiesen werden konnte.

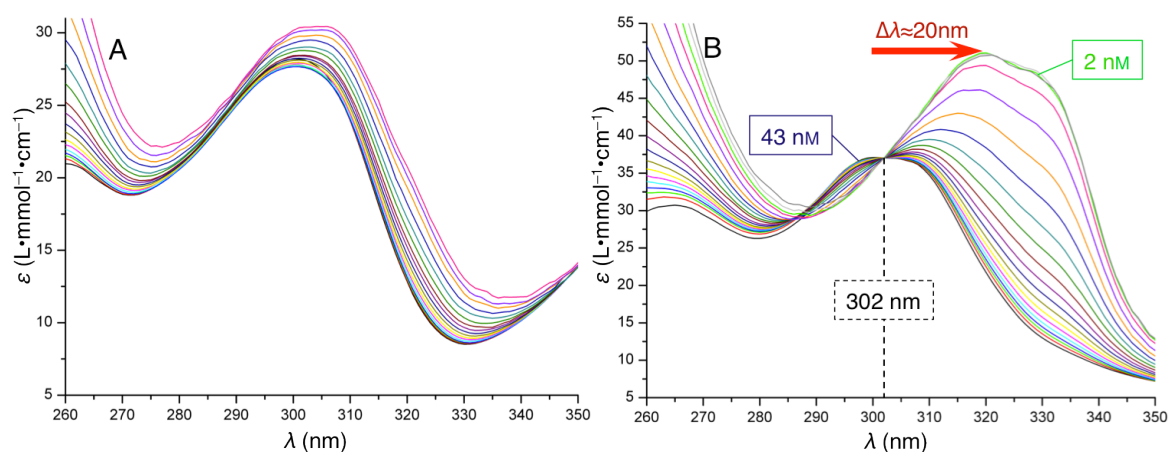


Abb. 4.6.18 Bei den jeweiligen UV-Verdünnungsreihen der beiden Isomere der Verbindung **131** wird deutlich, dass lediglich bei der *cis*-Version eine Umorientierung der peripheren Amidbindung erfolgt (*trans*: A = 100–3 nM; *cis*: B = 84–1 nM; 260–350 nm).

Eine mögliche Erklärung hierfür besteht darin, dass die kleinste mögliche Aggregationsform der *trans*-Azoverbindung **131** nicht die cyclische monomere Version sondern deren potentiell dimeres Analogon ist. Kraftfeldrechnungen des Fluorendimers **130**•**130** in Abbildung 4.6.12 sagen bei dem korrespondierenden Dimer eine Beteiligung der peripheren Amidbindung an **intermolekularen** Wechselwirkungen voraus. Trifft dies ebenfalls für die *trans*-Version von **131** zu, könnte somit das UV-Verhalten des Verdünnungsexperimentes erklärt werden.

Bei der UV-Verdünnungsreihe des *cis*-Isomers der Verbindung **131** kann dagegen eindeutig eine Umorientierung der peripheren Amidbindung ermittelt werden. So kann bei einer Verdünnung ab einer Konzentration von ca. 43 nM eine Rotverschiebung des Absorptionsmaximums von ca. 300 nm auf etwa 320 nm registriert werden (Abbildung 4.6.12 B). Diese Verschiebung ist bei einer Konzentration von ca. 2 nM abgeschlossen, da unterhalb dieser Konzentration keine Veränderungen der molaren Extinktionskoeffizienten ϵ beobachtet werden kann. Parallel zu dieser bathochromen Verschiebung um ca. 20 nm kann ein isosbestischer Punkt bei 302 nm detektiert werden. Diese charakteristische Verschiebung deutet somit darauf hin, dass ein Deaggregationsprozess bei dem *cis*-Azobenzol **131** zwischen 43 nM und 2 nM stattfindet. Hierbei wird die periphere Amidbindung von einer senkrechten in eine parallele Orientierung bezüglich der jeweiligen Pyrrolebenen gedreht. Bei den NMR-Experimenten wurde eine Struktur bei einer 10 mM Lösung mit einem hydrodynamischen Durchmesser von $D_H = 3.52$ nm registriert. Dieser ist in einer ähnlichen Größenordnung wie bei dem größeren Aggregat der Fluoren-Verbindung **130** ($D_H = 3.16$ nm). Bei dieser Struktur wurde das cyclische Dimer des divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterions **130** vermutet. Somit könnte es sich bei den in den ^1H -NMR-Experimenten nachgewiesenen Strukturen des *cis*-Isomers der

Verbindung **131** ebenfalls um cyclische Dimere handeln. Dies ist durch die Tatsache erklärbar, dass die zentrale *cis*-Azobenzol-Einheit einen vergleichbaren Amid-Amid-Abstand aufweist, wie die zentrale Fluoren-Einheit bei der Verbindung **130**. Somit würde konsequenterweise bei dem UV-Verdünnungsexperiment des *cis*-Azobenzols **131** in Abbildung 4.6.19 B die Deaggregation hin zu dem cyclischen Monomer beobachtet werden. Strukturell kann hierbei eine planare Orientierung der peripheren Amidbindungen zu den jeweiligen Pyrrolebenen ermittelt werden. Da bei der *trans*-Version der Verbindung **131** eine solche parallele Orientierung der peripheren Amidbindung nicht registriert wurde, liegt wahrscheinlich in dem untersuchten Konzentrationsbereich kein cyclisches Monomer vor. Folglich sollte eine photoinduzierte Deaggregation eines Dimers der *trans*-Version zu dem korrespondierenden Monomer der *cis*-Form von Verbindung **131** möglich sein.

Zusammenfassend konnte anhand der Azoverbindung **131** demonstriert werden, dass durch eine photoinduzierte Isomerisierung der Aggregationsprozess mitunter deutlich beeinflusst werden kann. Dies lässt sich aus der Tatsache erklären, dass in den untersuchten Konzentrationsbereichen lediglich die *cis*-Version stabile cyclische Monomere ausbilden kann. Bei dem korrespondierenden *trans*-Isomer stellt die kleinste stabile Aggregationsform das cyclische Dimer dar.

4.6.4 Mikroskopische Untersuchungen der aromatisch divalenten Verbindungen **130** und **131**

In dem vorherigen Abschnitt 4.6.3 konnte anhand von spektroskopischen Methoden bei den beiden divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen **130** und **131** die Existenz von cyclischen Aggregationsformen nachgewiesen werden. Da hierbei der Ring-Ketten-Mechanismus vorliegt, sollten neben diesen cyclischen Strukturen auch lineare Aggregate vorliegen. Bei den aliphatisch verbrückten, divalenten Verbindungen des Kapitels 4.5 konnte eine solche eindimensionale Aggregation durch die Anwesenheit sowohl von zweidimensionalen Schichten, als auch von Vesikeln abgeleitet werden (vergleiche Kapitel 4.5.4). Durch spektroskopische Messungen konnte bereits eine große Analogie der aromatisch-verbrückten Zwitterionen **130** und **131** mit den aliphatischen Verbindungen des Kapitels 4.5 aufgezeigt werden. Somit liegt die Vermutung nahe, dass bei den Verbindungen **130** und **131** ebenfalls eine analoge lineare Aggregation existiert.

Zur Überprüfung dieser Theorie wurden zunächst von der Fluoren-Verbindung **130** sowohl von der zwitterionischen, als auch von der dikationischen Version AFM-Messungen durchgeführt. Deren Ergebnisse sind in Abbildung 4.6.20 zusammengefasst.

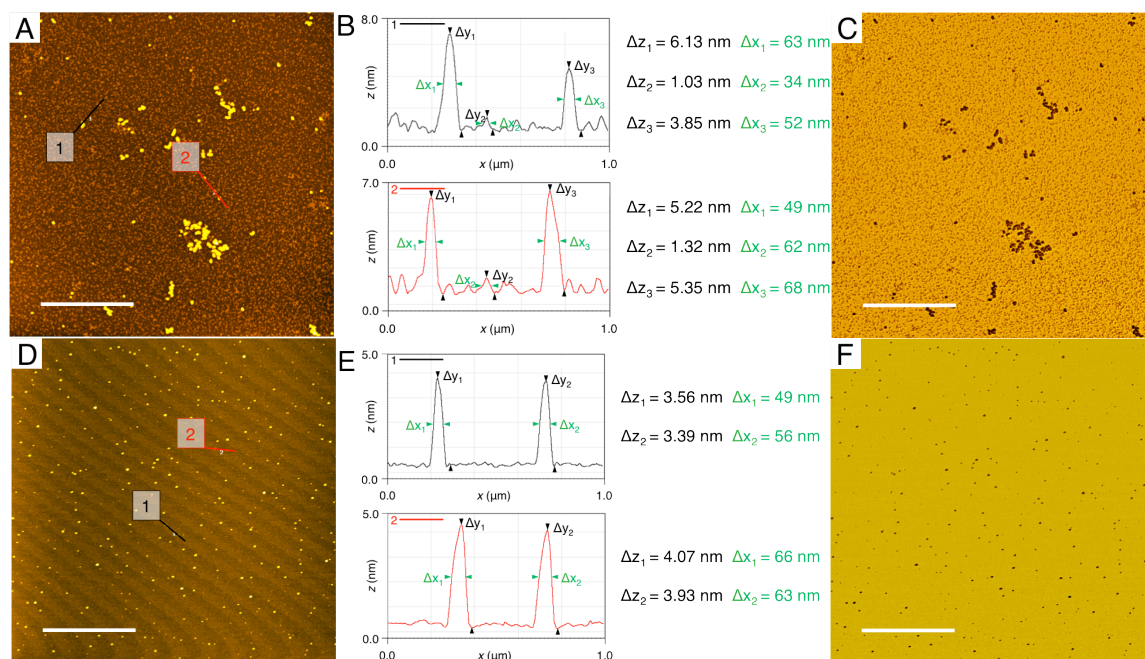


Abb. 4.6.19 Anhand der AFM-Höhen- (A, D) und AFM-Phasen-Aufnahmen (C, F) mit den korrespondierenden Höhenprofilen (B, E) kann bei einer 0.1 mM Lösung sowohl der zwitterionischen (A–C) als auch bei der protonierten Version (D–F) der Verbindung **130** die Bildung von Vesikeln bewiesen werden (Maßstabsbalken = 2 μm ; z-Farbskala: A = 9.9 nm; D = 7.5 nm).

Anhand der AFM-Aufnahmen der zwitterionischen Version von Verbindung **130** wird ersichtlich, dass zwei unterschiedliche Aggregationsformen vorliegen (Abbildung 4.6.19 A–C). Diese unterscheiden sich sowohl in ihrer Größe, als auch in ihrer Morphologie. So können einerseits lösemittelgefüllte Partikel mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 5.1 nm und einer Breite von ca. 58 nm eindeutig anhand des Phasenbildes als Vesikel identifiziert werden. Parallel hierzu sind jedoch auch wesentlich kleinere Aggregate detektierbar, die mit einer Höhe von ca. 1.2 nm nahe an der Auflösungsgrenze der Messmethode liegen. Anhand der spektroskopischen Untersuchungen konnte bereits vermutet werden, dass in Lösung ein Gleichgewicht zwischen dem cyclischen Monomer und dem korrespondierenden Dimer vorliegt. Somit könnte es sich bei den kleineren Partikeln der AFM-Messungen von Verbindung **130** um die dimere Version dieses Moleküls handeln.

Zur Aufklärung des strukturellen Aufbaus dieser zwitterionischen Vesikel hilft die Betrachtung der AFM-Messungen der dikationischen Version des Moleküls **130** (Abbildung 4.6.19 D–F). Bei dieser können ebenfalls Vesikel mit einer durchschnittlichen Höhe von 3.14 nm und einer Breite von ca. 115 nm detektiert werden. Folglich sind die Vesikel der zweifach protonierten Version um etwa 60% kleiner als im Falle der zwitterionischen Version. Dieser Größenunterschied konnte auch bei dem divalenten,

butylenverbrückten Zwitterion des Kapitels 4.5.4.3 beobachtet werden. Somit liegt die Vermutung nahe, dass der strukturelle Aufbau durch einen analogen, wie in der Literatur beschriebenen, Mechanismus bewerkstelligt wird.^[140]

Somit konnte durch die AFM-Messungen der Fluoren-Verbindung **130** die Existenz einer zu den aliphatischen divalenten Zwitterionen des Kapitels 4.5 analoge zweidimensionale Aggregation bewiesen werden. Dieser könnte ebenfalls durch eine eindimensionale Aggregation der individuellen Moleküle zustande kommen, die im weiteren Verlauf der Aggregation durch **intermolekulare** Wechselwirkungen zu den zweidimensionalen Strukturen aggregieren. Wird daraufhin eine kleine Lösemittelmenge durch diese zweidimensionale Schicht umschlossen, können daraus die detektierten Vesikel gebildet werden.

Nachdem die ein- bzw. zweidimensionale Aggregations der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen durch die Fluoren-Verbindung **130** bestätigt wurden, kann im Folgenden analysiert werden, inwieweit diese Aggregation durch die geometrische Veränderung der zentralen aromatischen Einheit beeinflusst wird. Zu diesem Zweck wurde sowohl von dem *trans*-, als auch von dem *cis*-Isomer der Azoverbindung **131** AFM-Messungen durchgeführt (Abbildung 4.6.20).

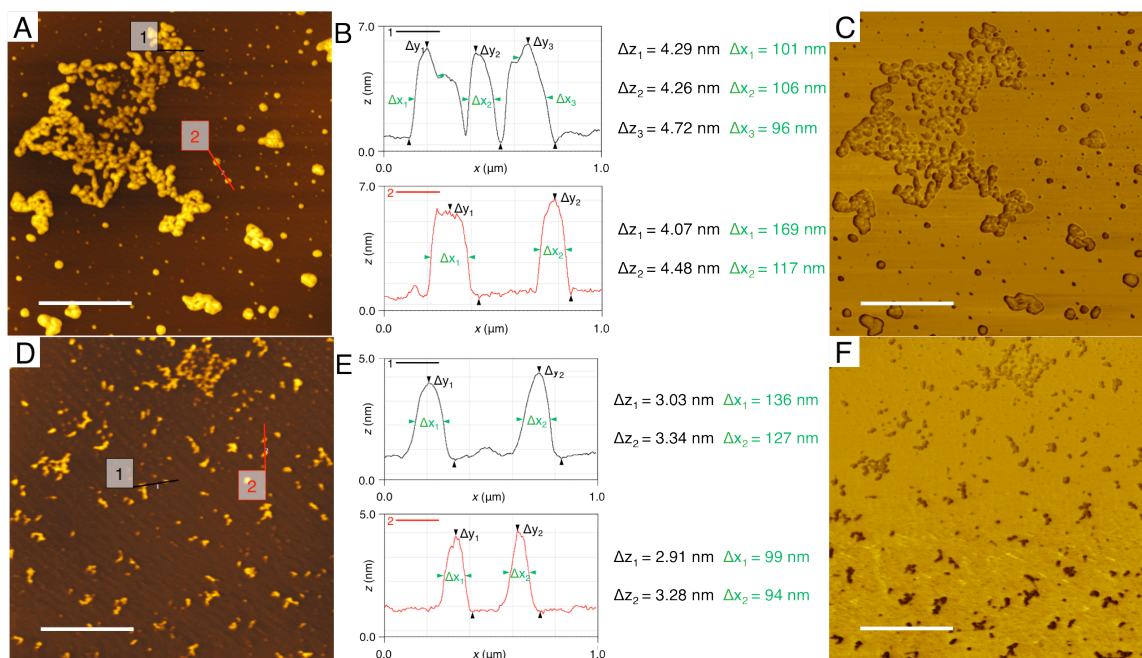


Abb. 4.6.20 Anhand des AFM-Höhen- (A) und der AFM-Phasen-Aufnahme (C) mit den korrespondierenden Höhenprofilen (B) wird deutlich, dass bei einer 50 nM Lösung des *trans*-Isomers der Verbindung **131** bimolekulare Schichten auf der Mica-Oberfläche vorliegen. Bei dem *cis*-Isomer (D–F) können dagegen unter den gleichen Bedingungen eindeutig Vesikel nachgewiesen werden (Maßstabsbalken = 2 µm; z-Farbskala: A = 8.6 nm; D = 6.5 nm).

Im Falle der *trans*-Version der Verbindung **131** können großflächige Strukturen mit einer durchschnittlichen Höhe von ca. 4.4 nm nachgewiesen werden (Abbildung 4.6.20 A, B). Anhand des korrespondierenden Phasenbildes können diese Strukturen eindeutig als Schichtaggregate identifiziert werden, wodurch eine vesikuläre Aggregation ausgeschlossen werden kann (Abbildung 4.6.20 C). Die ermittelte Höhe deutet hierbei auf eine bimolekulare Schicht des gestreckten divalenten Zwitterions **131** hin.

Im Falle des *cis*-Isomers von dem divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterion **131** können dagegen eindeutig Vesikel anhand des korrespondierenden Phasenbildes identifiziert werden (Abbildung 4.6.20 D, F). Hierbei kann aufgrund der ermittelten Höhe von ca. 3.2 nm eine zu der butylenverbrückten Verbindung des Kapitels 4.5 analoge Entstehungsweise der Vesikel vermutet werden.

Die deutliche Divergenz der beiden Aggregationsformen kann hierbei durch die unterschiedlichen Geometrien der beiden Isomere erklärt werden. Im Falle des *trans*-Isomers kann durch die gestreckte Konformation eine parallele Anordnung der individuellen Moleküle erfolgen. Hierdurch wird ein nahezu zylindrischer Packungsparameter der Moleküle verursacht, der die zweidimensionale Schichtstruktur begünstigt. Eine bimolekulare Schichtdicke deutet jedoch auf eine vesikuläre Aggregation hin. Diese scheint im Laufe der Probenpräparation aufgrund der geringeren Stabilität jedoch zu den Schichtstrukturen kollabiert zu sein.

Im Falle des *cis*-Isomers erhält das gesamte Molekül einen kegelförmigen Packungsparameter, wodurch eine größere Krümmung bei den Vesikeln und folglich eine stabilere Aggregation ermöglicht wird (vergleiche Kapitel 4.4.5).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass bei einem Austausch eines Zwitteriondimers durch ein aromatisches System mit einer ähnlichen räumlichen Ausdehnung ebenfalls eine Propylenverbrückung notwendig ist, um stabile cyclische Monomer zu ermöglichen. Hierbei stellte sich heraus, dass in Lösung ein Gleichgewicht zwischen unterschiedlichen Aggregationsformen vorliegt. Diese konnten im Falle der Fluoren-verbrückten Verbindung als cyclische Mono- bzw. Dimere identifiziert werden. Durch die externe Variation der Größe der verbrückenden Einheit konnte des Weiteren die Ausbildung von cyclischen Monomeren verhindert werden. Weiterhin konnten vesikuläre Aggregate nachgewiesen werden, die eine ähnliche Dimension wie ihre protonierten Analoga aufwiesen. Durch eine photoinduzierte Veränderung der Packungsparameter kann hierbei die Größe der gebildeten Aggregate variiert werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war die Synthese und Analyse unterschiedlicher Bausteine für die Ermöglichung von supramolekularen Strukturen. Als Grundlage hierfür diente das Zwitterion **3** welches über eine Dimerisierungskonstante von etwa $K_{\text{ass}} \approx 10^{12} \text{ M}^{-1}$ in DMSO verfügt. Im Lauf der Entwicklung des molekularen Aufbaus wurde entschieden, die zusätzlichen Funktionalisierungen über die rückwärtige Pyrrolperipherie mittels einer zusätzlichen Amidfunktion zu ermöglichen. Hierbei konnte deren Einflussnahme auf das aggregative bzw. spektroskopische Verhalten des Zwitterions durch die Vergleichsverbindung **62** analysiert werden (Abbildung 5.1).

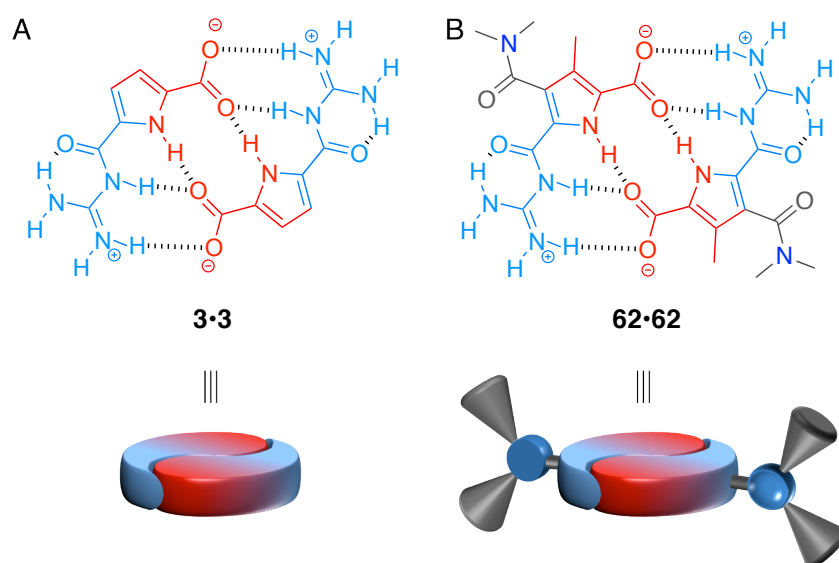


Abb. 5.1 Anhand des Dimers der Vergleichsverbindung **62** (B) konnte der elektronische Einfluss einer senkrecht zur Pyrrolebene orientierten, peripheren Amid-Funktion auf das Zwitterion **3** (A) ermittelt werden.

Bei dieser Verbindung **62** nimmt die periphere Amidfunktion aufgrund von sterischen Effekten eine senkrechte Orientierung im Bezug zur Pyrrolebene ein. Diese strukturelle Eigenschaft ist schematisch in Abbildung 5.1 B dargestellt. Somit weisen beide Verbindungen ein nahezu identisches Verhalten bezogen auf ihre jeweilige Aggregation auf. Als einzigen Unterschied konnte eine bessere Löslichkeiten des Vergleichszwitterions **62** in DMSO ermittelt werden, da die Dimethylamid-Funktion als löslichkeitsfördernde Gruppe fungiert.

Anhand dieser Ergebnisse waren die theoretischen Grundlagen für die Untersuchungen der jeweiligen Aggregation der unterschiedlichen monomeren Bausteine basierend auf dem Zwitterion **3** gegeben.

Zunächst konnte das Aggregationsverhalten von monovalenten Systemen analysiert werden, die sich durch lediglich eine Bindungsstelle pro Molekül auszeichnen. Hierbei sollte analog zu literaturbekannten Systemen untersucht werden, ob durch das periphere, sekundäre Amid eine eindimensionale Aggregation ermöglicht wird. In diesem Fall sollte des Weiteren der Einfluss von unterschiedlichen Seitenketten mit divergierenden sterischen Ansprüchen analysiert werden.

Zu diesem Zweck wurde zunächst das Zwitterion **67** mit einem Butylamid als weiterer Funktionalität hergestellt (Abbildung 5.2).

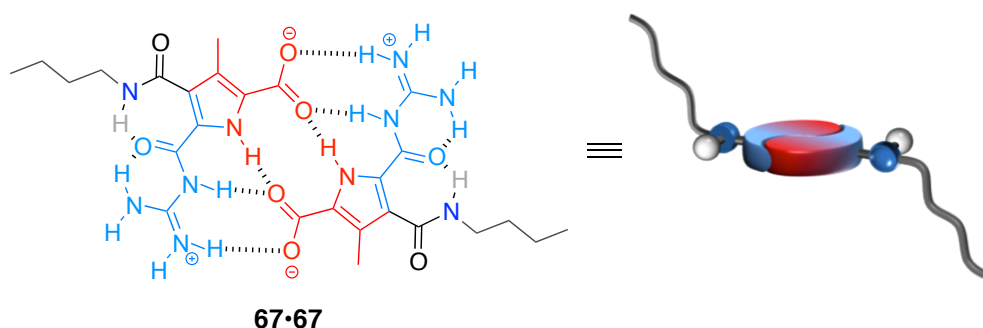


Abb. 5.2 Anhand des Zwitterions **67** wurden die Aggregationseigenschaften der monovalenten Systeme ermittelt.

Anhand dieser Verbindung konnte durch unterschiedliche spektroskopische und mikroskopische Experimente das Aggregationsverhalten der zwitterionischen monovalenten Verbindungen bestimmt werden. Eine zentrale Rolle spielte hierbei die periphere Amidbindung, die durch die Variation der Konzentrationen zwischen einer **intra**- und einer **inter**molekularen Wasserstoffbrückenbindung variiert werden konnte. Folglich wurde für die monovalenten Verbindungen folgender kooperative Aggregationsmechanismus ermittelt (Abbildung 5.3).

Bei einer theoretisch unendlichen Verdünnung liegen die Moleküle in ihrer monomeren Form vor und es kann folglich keine Aggregation festgestellt werden (A). Bei einer sukzessiven Konzentrationserhöhung bilden sich aufgrund der außerordentlich hohen Dimerisierungskonstante des Bindungsmotives ab einer Konzentration von ca. 10^{-12} M konkrete Dimere (B). In dieser Aggregationsform wird durch die periphere Amidbindung eine weitere Präorganisation ermöglicht, indem eine zusätzliche **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Amid-NH und dem Guanidiniocarbonyl-Sauerstoffatom gebildet wird. Dies bewirkt sowohl eine elektronische Veränderung der

Carbonylfunktion, die als Wasserstoffbrückenakzeptor dient. Des Weiteren können die jeweiligen π -Orbitale der Amidbindung und des aromatischen Systems des Pyrrolringes durch diese parallele Orientierung überlappen, was einer weiteren energetischen Stabilisierung entspricht. Folglich wird eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung zur Pyrrolebene durch eine hypsochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima von ca. 20 nm im Vergleich zu einer senkrechten Stellung erkennbar.

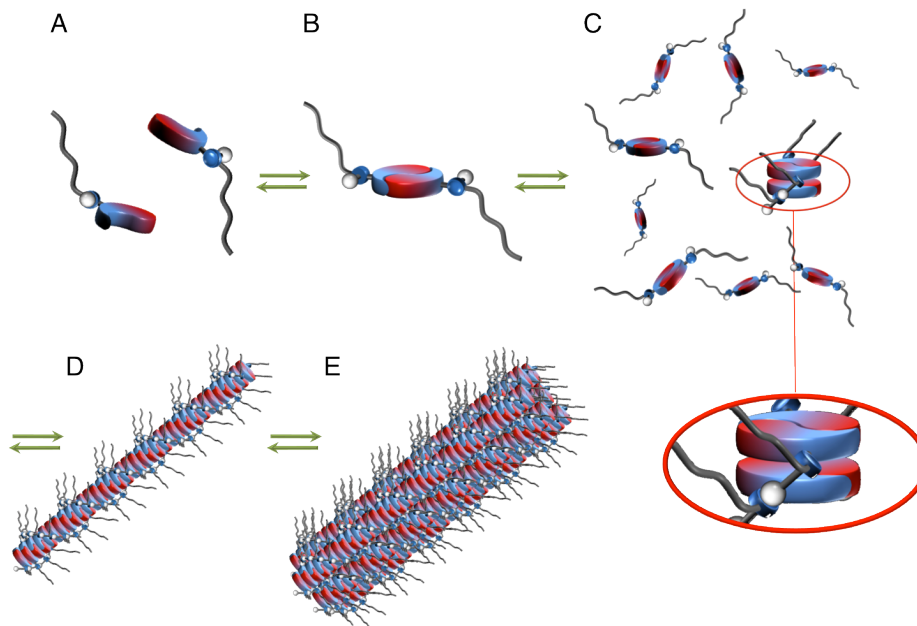


Abb. 5.3 Bei den monovalenten Zwitterionen konnte ein kooperativer Mechanismus ermittelt werden, der ausgehend von einer theoretisch unendlichen verdünnten (A) bis hin zu einer 10 mM Lösung (E) durchlaufen wird.

Bei einer Erhöhung der Konzentration wird ab 15 nM die Bildung eines bimolekularen Nukleus bezogen auf ein Zwitteriondimer ausgelöst (C). Diese Aggregation ist jedoch energetisch deutlich ungünstiger, als zwei isolierte Dimere. Dieser energetische Unterschied wird zum einen durch die Tatsache verursacht, dass innerhalb des Nukleus eine senkrechte Orientierung der peripheren Amidbindung eine Überlappung der π -Orbitale dieser Amid-Funktion und dem Pyrrolring verhindert. Vor allem geht jedoch die Bildung des bimolekularen Nukleus mit dem Verlust von zwei Wasserstoffbrückenbindungen einher. Dieses Ungleichgewicht wird dadurch hervorgerufen, dass vier **intramolekulare** H-Brücken gebrochen werden müssen, um lediglich zwei neue **intermolekulare** H-Brücken zwischen den betrachteten Zwitteriondimeren zu ermöglichen. Jedes weitere Zwitteriondimer, das mit diesem Nukleus aggregiert, stabilisiert diese Struktur. Durch dieses energetische Verhalten ist der stark kooperative Charakter der Aggregation begründet.

Oberhalb der kritischen Konzentration c_k findet darauf folgend die Ausbildung einer eindimensionalen Aggregation statt, wodurch konkrete stäbchenartige Strukturen gebildet werden (D). Der aggregative Zusammenhalt dieser Partikel wird durch π - π -Stapelwechselwirkungen der individuellen Zwitteriondimere mit zusätzlichen **intermolekularen** Wasserstoffbrückenbindungen der peripheren Amidbindungen ermöglicht. Im weiteren Verlauf findet eine zweidimensionale Aggregation dieser eindimensionalen Stäbchen statt. Dies wird durch zusätzliche laterale van-der-Waals-Wechselwirkungen der peripheren Seitenketten begünstigt, wodurch größere Faserverbänden gebildet werden (E).

Nachdem der Aggregationsmechanismus der zwitterionischen Form der monovalenten Verbindungen aufgeklärt werden konnte, wurde daraufhin die Möglichkeit der externen Einflussnahme durch die Variation der pH-Werte analysiert. Durch die Zugabe von Säure wird nicht nur die zwitterionische Natur der Moleküle verändert, sondern auch die Dimerisierung der Bindungsstelle verhindert (Abbildung 5.4, A→B). So erhält das ehemals neutrale Molekül durch die Protonenzugabe eine positive Ladung, wodurch das resultierende Molekül strukturell einem klassischen Amphiphil gleicht. Folglich resultiert hieraus ein zu der zwitterionischen Form abweichender Aggregationsmechanismus.

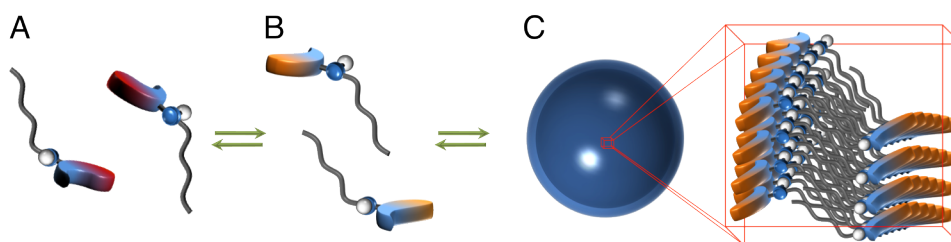


Abb. 5.4 Durch die Protonierung der monovalenten Zwitterionen (A→B) wird die Bildung von Vesikeln begünstigt (C).

Aufgrund dieses amphiphilen Charakters wird bei der protonierten Form der Moleküle keine eindimensionale, stäbchenartige Aggregation sondern die Ausbildung von Vesikeln verursacht (Abbildung 5.4 C). Diese entstehen nach einem für Amphiphile typischen Mechanismus, indem die geladenen Kopfgruppen der Moleküle zum Lösemittel orientiert vorliegen, während die hydrophoben Funktionen im Inneren der Vesikel-Doppelmembran lokalisiert sind (vergleiche Abbildung 5.4 Vergrößerung rechts).

Somit konnte durch die Synthese von einfachen, monofunktionalisierten Zwitterionen nicht nur die Entstehung von eindimensionalen, stäbchenförmigen Aggregaten bewiesen werden. Vielmehr besteht auch die Möglichkeit, diese Form der Aggregation durch einen externen Stimulus zu verändern. Während eine Konzentrationserniedrigung lediglich die Deaggregation zu den isolierten Dimeren der Zwitterionen führt, wird durch die Variation

der pH-Werte eine strukturelle Veränderung hin zu sphärischen, mit Lösemittel gefüllten, Partikeln ausgelöst.

Nachdem sowohl der Aggregationsmechanismus der monovalenten Zwitterionen als auch die Möglichkeit der externen Einflussnahme ermittelt wurden, konnten im Anschluss daran der sterische Einfluss der peripheren Seitenketten analysiert werden. So zeigte sich vor allem bei einem Diisopropylanilinamid in der rückwärtigen Pyrrolperipherie (Zwitterion **71**) ein deutlicher Unterschied zu der Aggregation im Vergleich zu der beschriebenen Butylamid-Funktion (Abbildung 5.5).

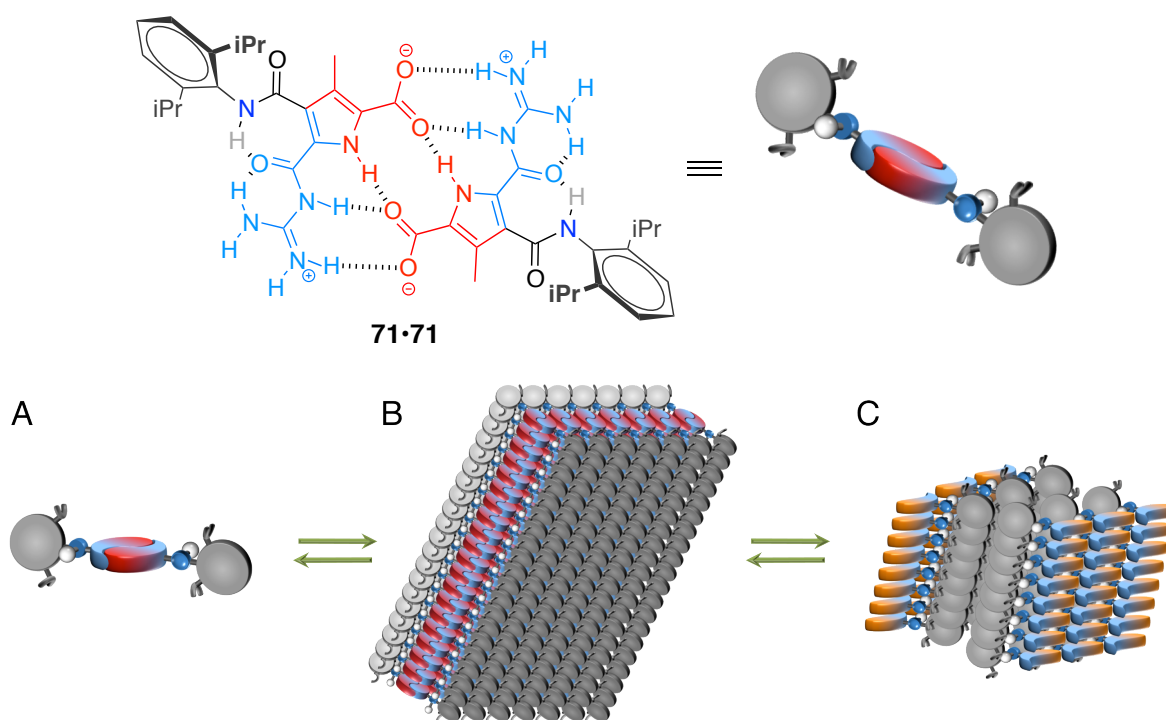


Abb. 5.5 Durch ein Diisopropylanilinamid in der rückwärtigen Pyrrolperipherie wie bei dem monovalenten Zwitterions **71** (A) die Ausbildung von Schichtstrukturen sowohl in der zwitterionischen (B) als auch in der protonierten Form (C) des Moleküls begünstigt.

So findet bei der zuvor beschriebenen Verbindung **67** mit einem Butylamid in der rückwärtigen Pyrrolperipherie die laterale Aggregation von nur wenigen eindimensionalen Strukturen statt, wodurch die größeren Faseraggregate gebildet werden. Durch die Vergrößerung des sterischen Anspruchs wie bei dem Zwitterion **71** werden diese lateralen Wechselwirkungen deutlich stärker ausgebildet. So sind sowohl im zwitterionischen, als auch in ihrer protonierten Version **71·H⁺** die Ausbildung von zweidimensionalen Schichten detektierbar. Bei der zwitterionischen Form wird dies durch eine deutliche Verstärkung der Wechselwirkungen der peripheren aromatischen Seitenketten untereinander durch zusätzliche π - π -Wechselwirkungen bedingt. In der protonierten Form der Verbindung **71** erhält das Molekül aufgrund der vergrößerten räumlichen Ausdehnung der Seitenkette

einen zylindrischen Packungsparameter. Eine solche Veränderung hat eine direkte Auswirkung auf den Krümmungsradius der entstehenden Vesikelwände. Dieser Zusammenhang ist schematisch in Abbildung 5.6 dargestellt.

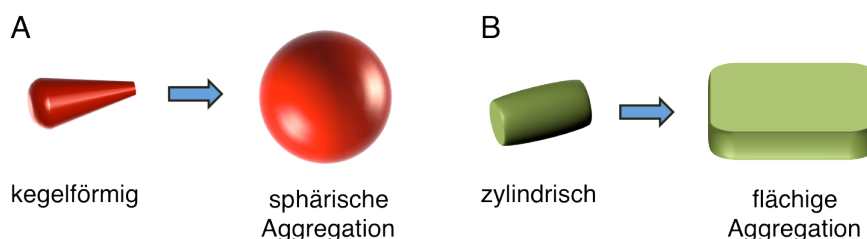


Abb. 5.6 Durch einen kegelförmigen Packungsparameter bilden Amphiphile bevorzugt Vesikel (A). Wird dagegen ein Amphiphil mit einem zylindrischen Packungsparameter betrachtet, kann die Ausbildung von flächigen Aggregationen beobachtet werden (B).

Folglich resultiert aus einer Vergrößerung des räumlichen Anspruches der peripheren Seitenketten bei den monovalenten Verbindungen die Bildung von größeren Vesikeln. Wird hierbei eine kritische Größe überschritten kollabieren diese Partikel, wie im Falle der Diisopropylanilinamid-Verbindung **71**, im Laufe der AFM-Probenpräparation zu bimolekularen Schichten.

Zusammenfassend konnte somit anhand der monovalenten Verbindungen gezeigt werden, dass nicht nur durch eine Variation der externen Parameter wie der Konzentration oder des pH-Wertes eine Veränderung bestehender Aggregate ausgelöst werden kann. Vielmehr wird auch durch die Variation der peripheren Seitenketten die Form der entstehenden Strukturen deutlich beeinflusst.

Nachdem das Aggregationsverhalten der monovalenten Verbindungen bei unterschiedlichen Bedingungen aufgeklärt wurde, konnte daraufhin die Untersuchungen auf die divalenten Systeme ausgeweitet werden. Diese zeichnen sich durch zwei Bindungsmotive je Molekül aus, welche durch unterschiedlich lange Alkylketten miteinander verbunden sind. Hierbei sollte analysiert werden, ab welcher Länge des Linkers die Ausbildung von konkreten cyclischen Dimeren ermöglicht wird.

Zunächst zeigte sich, dass eine Mindestlänge von drei Methyleneinheiten zwischen zwei Zwitterionen vorhanden sein muss, damit ein cyclisches Dimere die kleinste Aggregationsform darstellt. Bei einer Ethylen-Einheit zwischen den Zwitterionen wird dies aus geometrischen Gründen verhindert. Stattdessen entstehen große, höher geordnete Aggregate, die sich durch ihre nahezu vollständige Unlöslichkeit auszeichnen.

Werden dagegen die zwitterionischen Bindungsstellen durch drei Methylen-Einheiten wie bei dem Molekül **101** getrennt, wird die Ausbildung von cyclischen Dimeren ermöglicht (Abbildung 5.7).

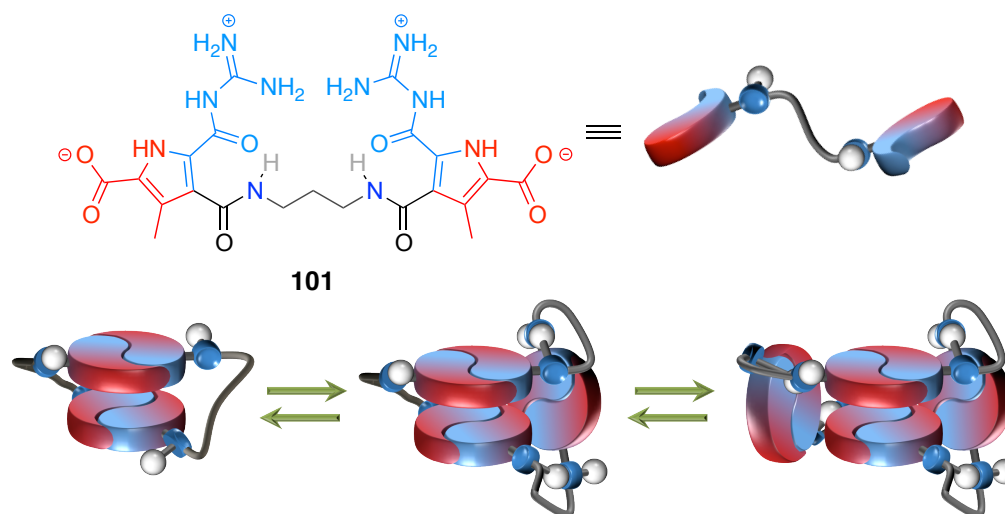


Abb. 5.7 Durch die Verbrückung von zwei zwitterionischen Bindungsstellen durch eine Propyleneinheit (Zwitterions **101**) wird die Ausbildung von konkreten cyclischen Systemen ermöglicht.

Bei diesem cyclischen Dimer wurde daraufhin eine gespannte Struktur ermittelt. Dennoch ist eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindungen im Bezug zur Pyrrolebene möglich, wodurch die **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Amid und dem Guanidiniocarbonyl-Sauerstoffatom ermöglicht wird. Hieraus resultiert in den gemessenen ^1H -NMR-Spektren eine charakteristische Verschiebung der an der Aggregation beteiligten NH-Signale. Des Weiteren werden durch das rigide Grundgerüst des Dimeres diastereotope Protonen gebildet, wodurch unterschiedliche Konformationsisomeren möglich sind. Allerdings konnte aufgrund des komplexen Aggregationsverhaltens dieser Verbindung keine Energiebarriere der Isomerisierung ermittelt werden. Dennoch wurde durch eine Vergleichsverbindung mit einer chiralen Propylenverbrückung die strukturelle Aufklärung des cyclischen Dimers ermöglicht.

Neben diesem cyclischen Dimer konnte jedoch auch eine konzentrationsabhängige Aggregation zwischen unterschiedlichen cyclischen Strukturen nachgewiesen werden. So stellt das nächst größere System ebenfalls eine cyclische Verbindung dar, bei der abweichend zu dem cyclischen Dimer **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen vorliegen. Die genaue Ordnung der Aggregation konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden, da ein potientiell cyclisches Trimer eine ähnliche Größe aufweist, wie das korrespondierende Tetramer. Folglich kommen beide Strukturen bei der größeren Aggregation in Frage.

Da die divalenten Zwitterionen nach dem Ring-Ketten-Mechanismus aggregieren, müssen bei höheren Konzentrationen lineare Strukturen vorliegen. Deren Existenz konnte aufgrund von Schichtstrukturen und Vesikeln abgeleitet werden (Abbildung 5.8). Hierbei wurde davon ausgegangen, dass die eindimensionale Aggregation zunächst durch die Dimerisierung der zwitterionischen Bindungsstellen ermöglicht wird. Diese Faserstrukturen bilden im weiteren Verlauf **intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen** zwischen den individuellen peripheren Amidbindungen aus, wodurch die zweidimensionalen Strukturen gebildet werden. Wird daraufhin eine kleine Lösemittelmenge von einer solchen Schichtstruktur umschlossen, entsteht analog zu einer Seifenblase eine Lösemittel gefüllte, vesikuläre Struktur.

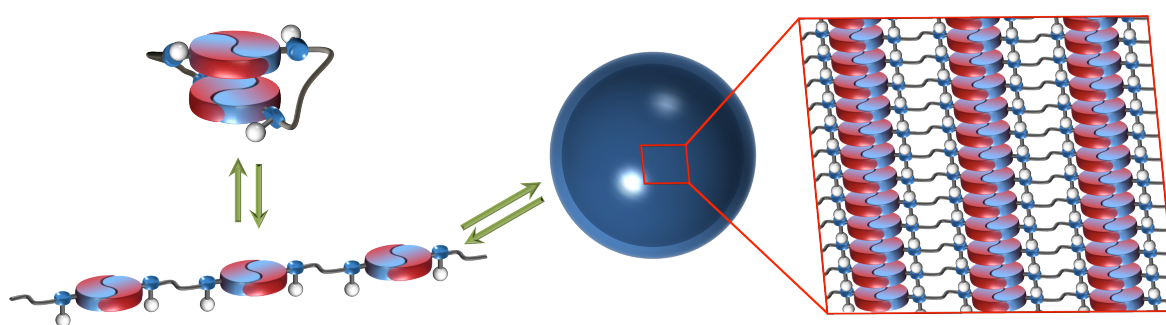


Abb. 5.8 Bei den divalenten Systemen konnte neben den cyclischen Strukturen auch die Bildung einer eindimensionalen Aggregation nachgewiesen werden. Dies ließ sich durch die Existenz von Vesikeln ableiten.

Bei einer darauf folgenden Verlängerung der verbrückenden Einheit konnte daraufhin abermals eine Veränderung der Aggregation bewerkstelligt werden. Zunächst wird hierdurch nicht nur die Rigidität der cyclischen Dimere deutlich reduziert, sondern auch die Entstehung höherer geordneter cyclischer Strukturen gefördert. So wird bei einer Butylen-Verbrückung zwischen den Zwitterionen erst bei einer hohen Verdünnung ein cyclisches Dimer nachweisbar. Bei höheren Konzentrationen sind dagegen nur höher geordnete, cyclische Strukturen, wie die korrespondierenden Tri- bzw. Tetramere, in Lösung vorhanden.

Auch bei der Aggregation der zweidimensionalen Strukturen sind Unterschiede zwischen einer Propylen- und einer Butylen-Einheit nachweisbar. So konnte aufgrund einer abweichenden Wandstärke der gebildeten Vesikel im Falle von vier CH_2 -Funktionen ein alternativer Entstehungsmechanismus der Vesikel nachgewiesen werden.

Nach der Aufklärung des Aggregationsverhaltens der divalenten Zwitterionen wurde deren Möglichkeit bezüglich einer externen Beeinflussung der Strukturen durch die Variation der pH-Werte analysiert. Durch Säurezugabe werden diese Moleküle in ihre

korrespondierende, bolaamphiphile Form überführt, wodurch abermals vesikuläre Strukturen nachweisbar wurden. Dieser Prozess der pH-abhängigen Aggregation ist schematisch in Abbildung 5.9 wiedergegeben.

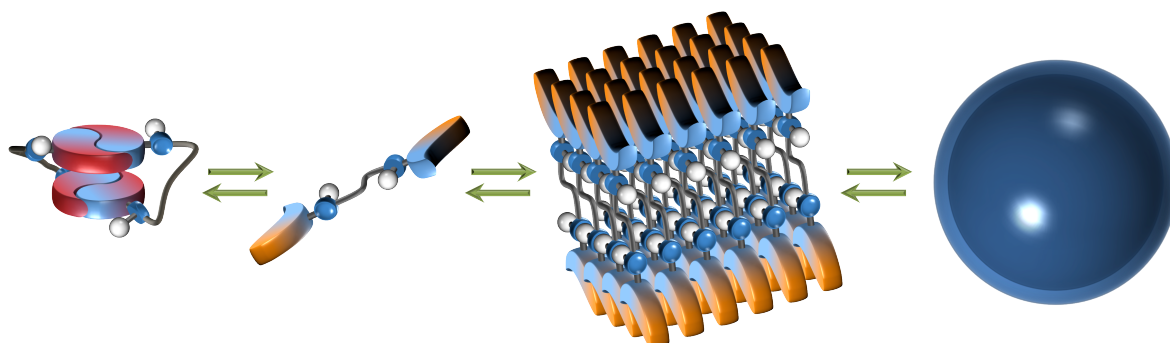


Abb. 5.9 Durch die Zugabe von Säure zu den divalenten Zwitterionen werden Bolaamphiphile generiert, die sich ebenfalls durch eine vesikuläre Aggregation auszeichnen.

Bei einer Propylen-Einheit zwischen den zwitterionischen Bindungsstellen werden durch die Zugabe von Säure deutlich größere Vesikel gebildet. Dies kann nur durch eine Neuorientierung der Moleküle erfolgen, da der aggregative Zusammenhalt deutlich verändert wird. Folglich wird durch die Veränderung der jeweiligen pH-Werte nicht nur eine Vergrößerung der Vesikeldurchmesser möglich. Parallel hierzu besteht auch die Möglichkeit eine kurzzeitige Öffnung der Vesikel zu induzieren.

Abschließend wurde die Fragestellung der Mindestlänge der verbrückenden Einheit analysiert, ab welcher die Entstehung von monomolekularen Zyklen möglich wird. Zur Behandlung dieses Themas wurde bei einem cyclischen Dimer ein aggregiertes Bindungsmotiv durch eine aromatische Einheit mit einer ähnlicher räumlichen Ausdehnung ersetzt. Hierbei stellte sich heraus, dass eine Propyleneinheit zwischen der zentralen, aromatischen Einheit und den Zwitterionen notwendig ist, damit ein monomerer Zyklus gebildet werden kann. Sind dagegen nur zwei CH_2 -Gruppen zwischen den Zwitterionen und den aromatischen Kern vorhanden, wird aus geometrischen Gründen ein cyclisches Monomer verhindert. Bei der Fluoren-Verbindung **130** konnte des Weiteren nicht nur ein cyclisches Monomer sondern auch das cyclische Dimer als die nächst größere Aggregationsform detektiert werden (Abbildung 5.10).

Strukturell ist bei der Verbindung **130** bei dem cyclischen Monomer eine parallele Orientierung der peripheren Amidbindung zur Pyrrolebene möglich. Hierdurch wird die **intramolekulare** Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Amid und dem Guanidiniocarbonyl-Sauerstoffatom ermöglicht. Bei den größeren Strukturen wird die

periphere Amidbindung dagegen aus der Pyrrolebene herausgedreht, wodurch **intermolekulare** Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den einzelnen Amidbindungen gebildet werden.

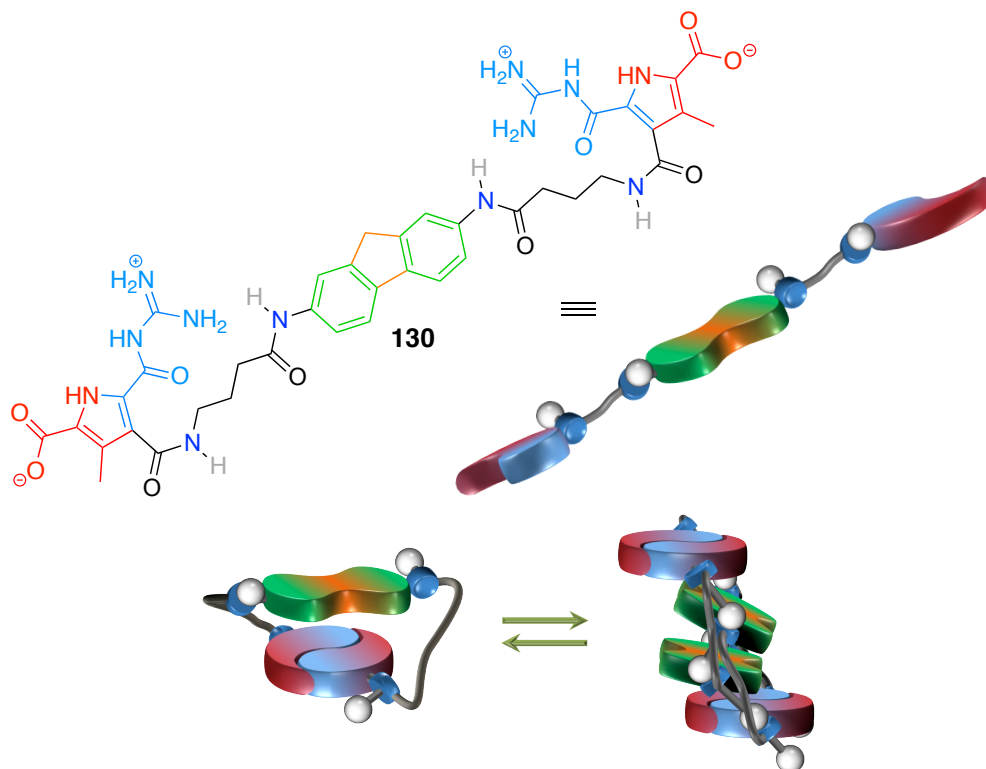


Abb. 5.10 Bei den divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen, wie der Verbindung **130**, besteht in Analogie zu den divalenten, aliphatischen Zwitterionen ein konzentrationsabhängiges Gleichgewicht zwischen einem cyclischen Monomer und dem korrespondierenden Dimer.

Da die aromatisch-verbrückten Verbindungen ebenfalls divalenter Natur sind, wird ihrer Aggregation ebenfalls durch den Ring-Ketten-Mechanismus beschrieben. Somit konnte analog zu den divalenten, aliphatisch verbrückten Verbindungen, ebenfalls eine eindimensionale Aggregation nachgewiesen werden. Diese wurde ebenfalls durch die Existenz von Vesikeln abgeleitet.

Durch die Analysen einer Azobenzol-Verbindung konnte abschließend der Einfluss der Geometrie der verbrückenden aromatischen Einheit auf das Aggregationsverhalten der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen ermittelt werden. Bei dieser ist durch die Wechselwirkung mit Licht eine *cis/trans*-Isomerisierung möglich. Strukturell unterscheiden sich beide Formen deutlich, da bei der *trans*-Form die Azobenzol-Einheit vollständig planar ist. Hierdurch erhält das gesamte Molekül einen zylindrischen Packungsparameter, wodurch sehr große Vesikel gebildet werden. Bei dem *cis*-Isomer liegt dagegen die aromatische Einheit deutlich gewinkelt vor, wodurch das gesamte Molekül einen

kegelförmigen Packungsparameter erhält. Dies resultiert in einer deutlichen Verkleinerung der korrespondierenden Vesikel. Allerdings ist durch diese Isomerisierung nicht nur einer Veränderung der Vesikelgrößen möglich. Da die *trans*-Version der Azobenzol-Einheit einen größeren Amid-Amid-Abstand aufweist, wird bei diesem Isomer die Ausbildung von cyclischen Monomeren deutlich erschwert. Da die korrespondierende *cis*-Version dagegen einen deutlich geringeren Amid-Amid-Abstand aufweist, wird die Bildung von konkreten cyclischen Monomeren ermöglicht. Somit kann durch die Wechselwirkung mit Licht zwischen einem Mono- und einem Dimer variiert werden.

Zusammenfassend konnte somit gezeigt werden, dass durch eine große Vielzahl an Variationsmöglichkeiten bei den Monomeren eine Einflussnahme auf die gebildeten Aggregate besteht. Dies wird einerseits durch das grundlegende Design ermöglicht. So bilden monovalente Verbindungen eher eindimensionale Strukturen, während bei divalenten Systemen eine zweidimensionale Aggregation beobachtet werden kann. Auch besteht durch unterschiedliche periphere Funktionalitäten die Möglichkeit, die Form der resultierenden Aggregate deutlich zu beeinflussen. Des Weiteren kann bei diesen auf dem zwitterionischen Bindungsmotiv basierenden Systemen durch unterschiedliche externe Stimuli die Struktur der gebildeten Aggregate beeinflusst werden. Dies wird einerseits durch eine Veränderung der Konzentration aber auch wesentlich durch eine Variation der pH-Werte ermöglicht.

Somit konnten, anhand von unterschiedlichen Systemen die auf dem zwitterionischen Bindungsmotiv **3** basieren, mehrere Möglichkeiten einer externen Einflussnahme auf eine bestehende supramolekulare Aggregation demonstriert werden.

VI. SUMMARY

The main goal of this dissertation was the synthesis and characterization of different monomeric building blocks capable to afford supramolecular structures. The zwitterion **3** was selected as the basic structure because of its extraordinary high dimerization constant of about $K \approx 10^{12} \text{ M}^{-1}$ in DMSO. In the course of the development of the molecular configuration of the monomers it was decided to introduce additional functionalisations by a supplementary amide bond at the rear of the central pyrrole moiety (compare **62**). By comparison of compound **62·62** with **3·3** the influence of the additional amide group on the aggregative and spectroscopic properties of **3** could be established (Figure 6.1).

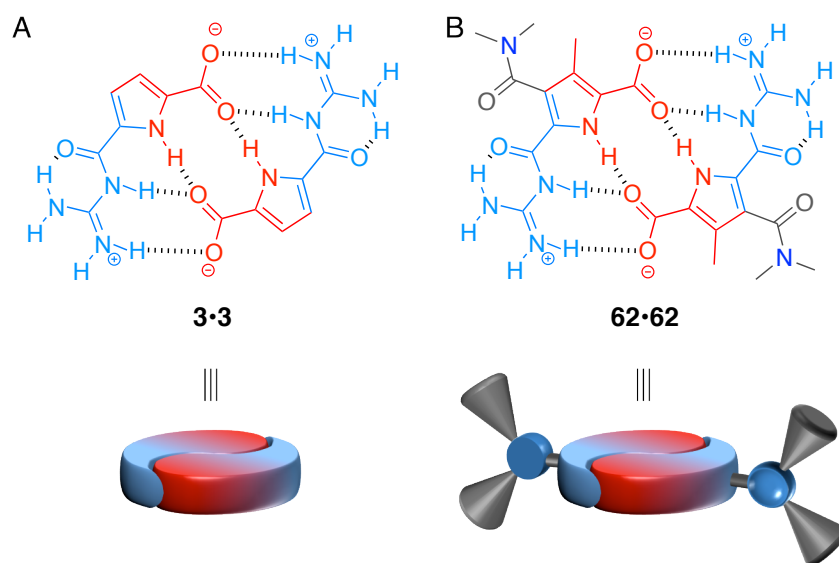


Figure 6.1 Depiction of the chemical structure of the two zwitterion dimers **3·3** (A) and **62·62** (B) and their schematic representation (below).

It was found that in compound **62** the rear amide function is orientated in a vertical orientation with respect to the pyrrole plane due to steric effects. This structural property is schematically depicted in Figure 6.1 B. Additionally, it was proven that the aggregational behavior of both zwitterions appears to be more or less identical. A logical consequent of this fact was that any changes in the spectroscopic properties of analogous compounds could be directly linked to differences in the peripheral functionalities.

These results laid the theoretical background for the analysis of various aggregates based on zwitterion **3**.

First, the aggregation behavior of monovalent systems i.e. systems which incorporated only one binding motive per molecule, was analyzed. It was checked if a one-dimensional aggregation, similar to literature-known systems, could be afforded. In such case, the steric influence of additional functionalities in these aggregates, was analyzed.

To this goal, initially zwitterion **67** bearing a butyl amide group as the additional functionality (Figure 6.2) was synthesized.

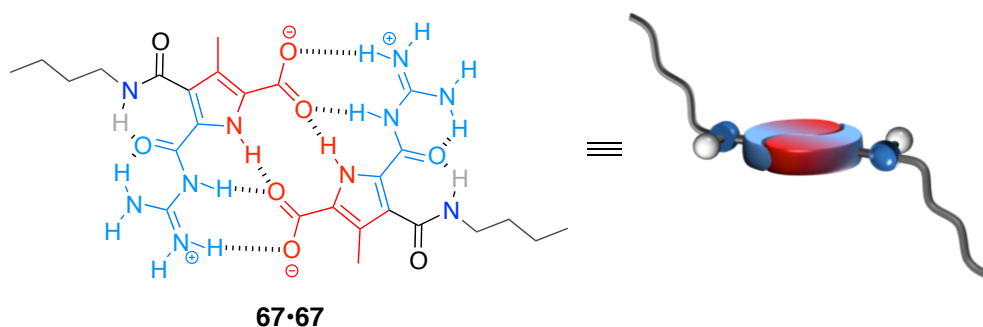


Figure 6.2 Chemical structure of the dimeric zwitterion **67•67** and its schematic representation.

By means of various spectroscopic and microscopic techniques the aggregation behavior of the monovalent zwitterionic compound **67** was investigated as a representative for the monovalent compounds in this thesis. A central role in this aggregation process could be linked to the peripheral amide bond. This functionality could be alternated between **intra**- or an **intermolecular** hydrogen bond formation, depending on the overall concentration. Thus the following aggregation mechanism could be estimated. (Figure 6.3).

At practically infinite dilution all molecules of **67** exist in their monomeric form. Consequently, no aggregation could be detected (A). Because of the extraordinary high dimerization constant the formation of discrete dimers could be observed already at a concentration of about 10^{-12} M (B). In this aggregation state the formation of an **intramolecular** hydrogen bonding between the amide-NH and the oxygen of the guanidine-carbonyl leads to an additional preorganization. This not only causes a change of the electronic properties of the carbonyl-oxygen but also an extension of the conjugated system. These effects were reflected by a hypsochromic shift of about 20 nm of the related UV/Vis absorption maxima.

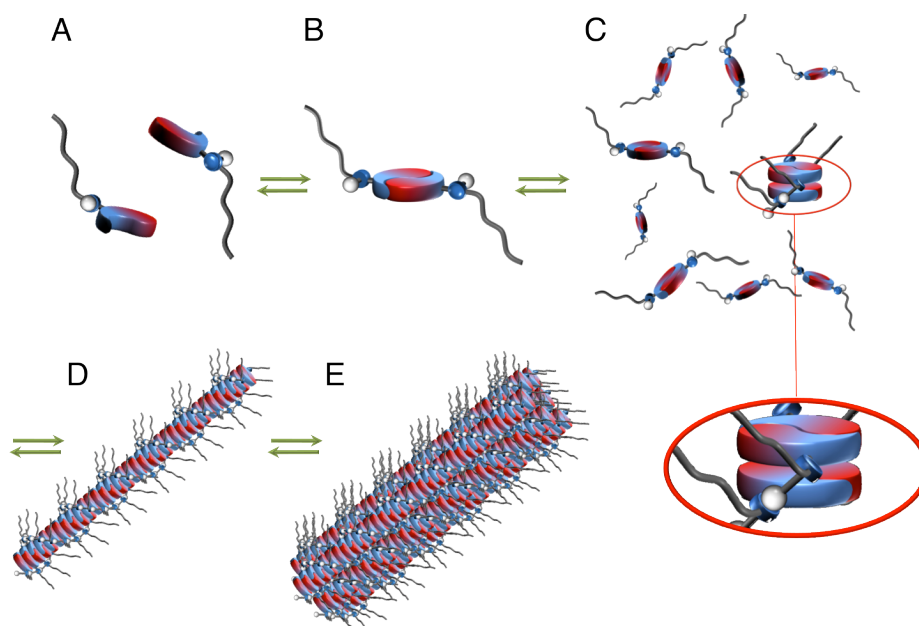


Figure 6.3 Presentation of the concentration dependence of the aggregation mode of the examined monovalent zwitterions from infinite dilution (A) to solutions up to 10 mM (E).

On increase of the concentration to about 15 mM, the formation of a bimolecular nucleus referring to a zwitterionic dimer is being formed (C). However, this aggregation represents an energetically less favorable species in comparison to two isolated dimers. This difference can be related on one hand, to the decrease aromaticity. More importantly, however, there is a loss of two hydrogen bonding interactions, as during the aggregation process four **intramolecular** bonds needed to be broken but only two new **intermolecular** will be formed. Each further zwitterionic dimer that will aggregate to this primary nucleus will further stabilize the supramolecular structure. This fact explains the strongly cooperative character of the aggregation process.

Therefore, above the critical concentration c_k a one-dimensional aggregation could be detected, which resulted in the formation of rod like structures (D). The interaggregational connectivity of these particles was thought to be enabled by π - π -stacking interactions of the individual zwitterion dimers, further supported by additional hydrogen bonds of the amides located at the rear periphery. It could be further shown that these one-dimensional rods further aggregate to even bigger strands (E). This aggregation was afforded by additional van-der-Waals-interactions of the amide-linked hydrophobic side chains.

After the elucidation of the aggregation mechanism of the monovalent zwitterionic compounds, the possibility for an external control via variable pH values are analyzed next.

It is noteworthy to mention that not only the zwitterionic nature of these compounds is altered by addition of acid, but as a result also the dimerization is dispelled (Figure 6.4,

A→B). Since the formally neutral molecule is transformed to a positively charged species, an amphiphilic character is induced. Because of this fact a completely new aggregation mechanism was observed, as summarized in Figure 6.4.

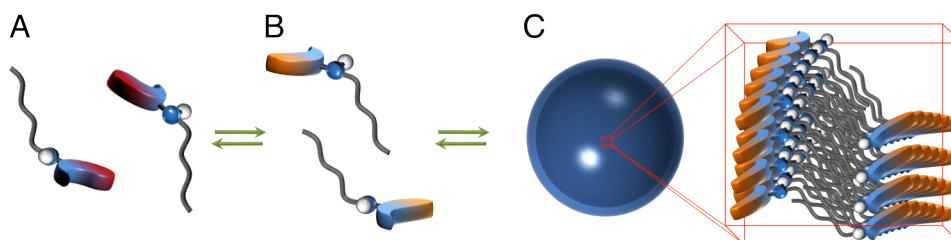


Figure 6.4 Representation of the aggregation mode that is induced by the protonation of the monovalent compounds.

In the protonated state of the molecules no one-dimensional rod-like aggregates could be detected. In fact, on addition of acid formation of vesicular particles was observable (Figure 6.4 C). They are formed via a mechanism that is commonly known for amphiphiles, i.e. the charged head groups of the molecules are orientated towards the solvent whereas the hydrophobic tails are located within the vesicle wall (compare Figure 6.4 enlargement on the right hand side).

Hence, for mono-functionalized zwitterions the external triggered transformation of formally one-dimensional rod-like aggregates to spherical solvent-filled particles could be established by variation of the pH-value.

After the aggregation modes of the protonation states of the monovalent zwitterions were successfully estimated, the influence of the side chains at the periphery was analyzed next. In these measurements, a strong ascendancy of the formed aggregates on the sterical properties of this functionality could be detected. This was particularly obvious in case of the monovalent zwitterion **71** which bears a di-isopropyl aniline amide at its rearward periphery (Figure 6.5).

For compound **67**, which was functionalized with a butylene amide, the interaction of only a few individual rods to form bigger strands could be detected. As in compound **71** the steric hindrance is enhanced, such an interaggregational interaction was found to be clearly favored, as two-dimensional structures could be detected not only in the zwitterionic but also in the protonated state. The aberrant aggregation could be explained via additional mutual π - π -interactions of the peripheral aromatic systems.

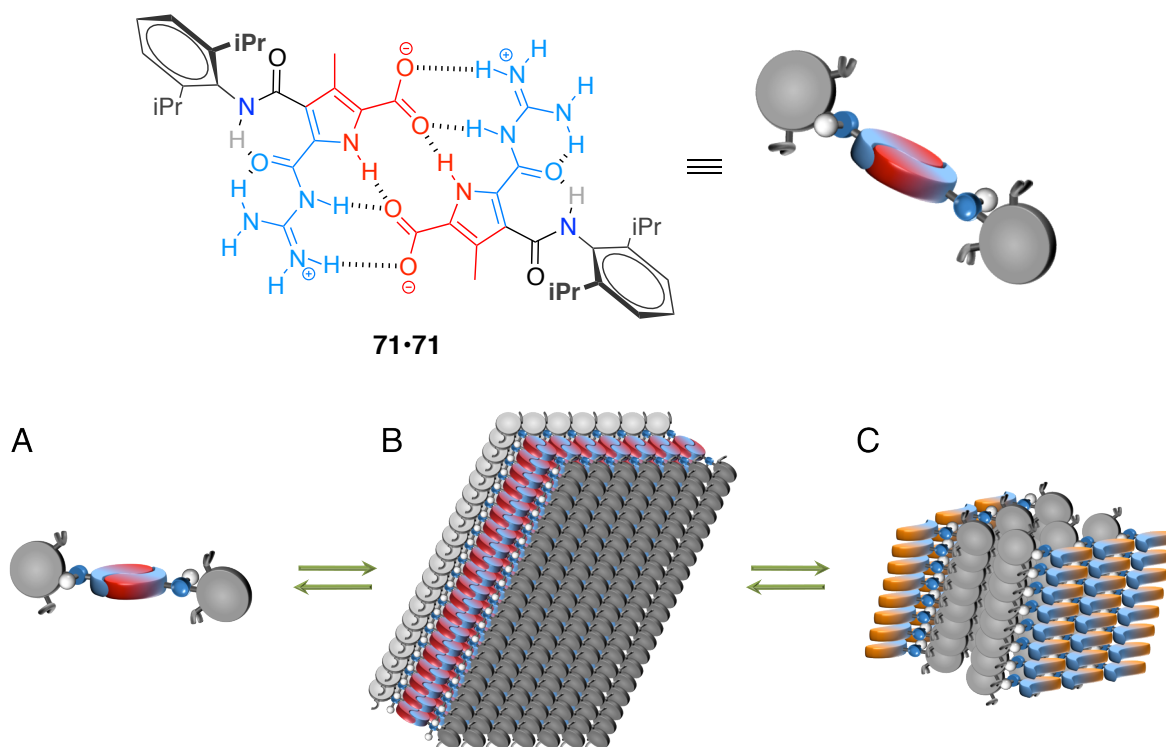


Figure 6.5 Representation of the chemical structure of the monovalent zwitterion **71** and its schematically representation. The alternate aggregation mode of the monomer (A) to the two-dimensional aggregation of the zwitterion (B) is depicted below. By the addition of acid (B→C) film-like structures of the protonated version could be obtained.

Furthermore, there is a much diminished twisting of the individual rods due to considerably bigger sterical hindrance. Because of that, the helical character of these aggregates is much less developed. This leads to an increased interaggregational interaction as the individual rods can be packed in a much denser manner (compare Figure 6.5 B).

In its protonated state the molecule gains an enhanced cylindrical packing parameter with respect to molecule **67**·H⁺ which can be regarded as a cone. This characteristics have a direct effect on the curvature of the resulting vesicle walls, as depicted in Figure 6.6.

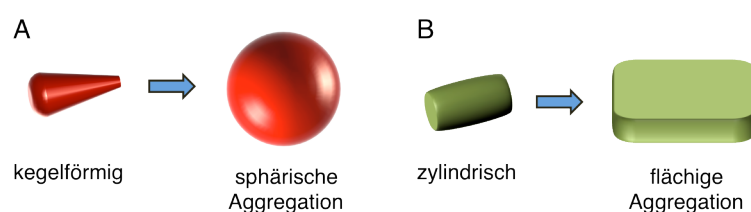


Figure 6.6 Schematically representation of the influence of different packing parameters to the resulting vesicles.

As a logical consequence it followed that an enhanced sterical demand of the rearward periphery resulted in increased sizes of the vesicles. By that it could be shown that for the

developed monovalent compounds not only different external triggers, as alternation in the concentration or the pH-values, can result in a drastic change of the structure of formed aggregates, but also different rearward peripheries can have an enormous effect on the resulting structures as well.

The studies continued by the examination of divalent systems. These structures consist of two binding motives within one molecule that are linked via alkyl chains of different lengths. For these compounds it was analyzed at which lengths of the alkyl linkage discrete dimeric cycles can be enabled.

Initially, it could be shown that at least three methylene groups connecting the zwitterions (compound **101**) are necessary to enable cyclic dimers as the smallest aggregates. In case of an ethylene linkage (two CH₂-functionalities) this structural mode is prohibited because of geometric reasons.

For molecule **101** the formation of cyclic structures of different aggregation orders could be clearly verified. (Figure 6.7).

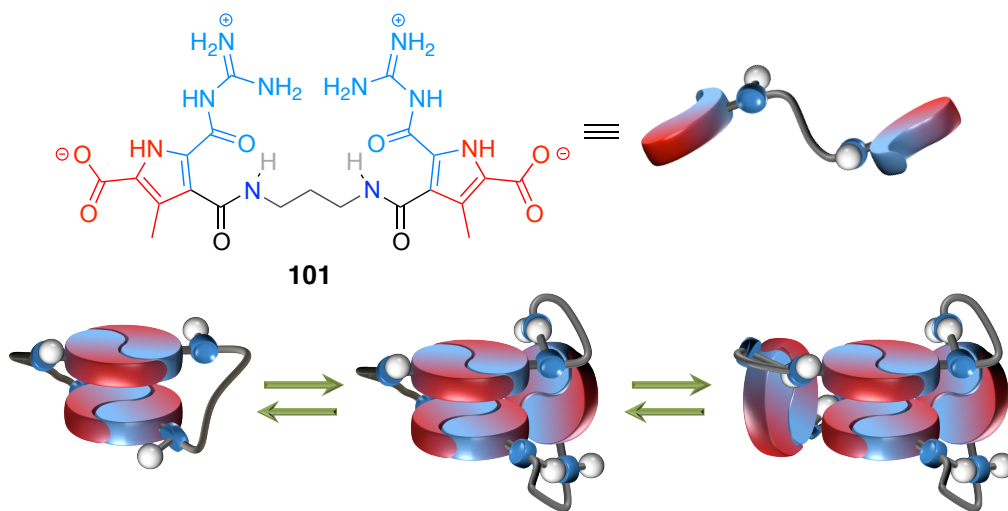


Figure 6.7 Depiction of the chemical structure of the divalent zwitterion **101** and its schematically representation. The formation of cyclic aggregates of different aggregation orders is depicted below.

The smallest aggregation mode, the cyclic dimer, represented a tensed system because of the short linkage between the two binding motifs. In this dimer the amide bonds at the rearward peripheries adopted a parallel orientation with respect to the pyrrole planes, and therefore an additional preorganizing **intramolecular** hydrogen bond was afforded. This was clearly verified by the characteristic shifts of the NH-signals in the ¹H-NMR spectra. Because of the rigidity of the observed structure, enantiotopic protons could be detected. This leads to the assumption that different conformers would exist in solution.

However, because of the complex aggregation behavior of this compound no energetic barrier of isomerization could be estimated. Nevertheless, by means of a comparison compound that bears a chiral propylene linkage, the structure of the cyclic dimer could be approximately established.

The formation of new structures based on the cyclic dimer was observed on concentration variation. The next bigger system was a cyclic structure as well, in which the formation of **inter**molecular hydrogen bonds was detected. However the exact order of this aggregate could not be unequivocally elucidated, as cyclic tri- or tetramers came into consideration.

At higher concentrations the formation of linear structures could be proven, which stands in good agreement with the expected ring-chain-mechanism. These structures represented the basis of two-dimensional aggregates that are formed on further increase of the concentration. Their existence could be clearly verified by the detection of layers, as well as vesicles. A possible explanation for the formation of these two-dimensional structures is depicted in Figure 6.8.

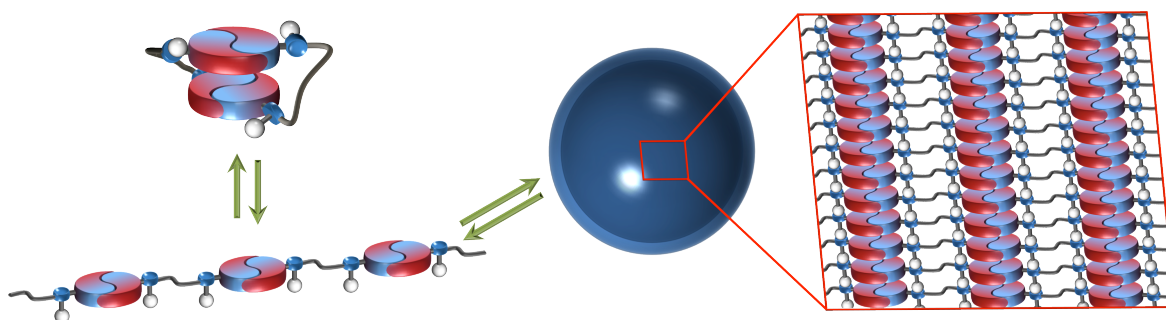


Figure 6.8 Schematic representation of the concentration-dependent aggregation of a propylene-linked divalent zwitterion, which results in the formation of two-dimensional, and therefore, vesicular structures.

On further enlargement of the bridging system to a butylene unit another change in the aggregation could be detected. First, the rigidity of the cyclic dimers was reduced, and, secondly, the formation of higher cyclic structures was much more favored. From the deviant wall thickness of the formed vesicles an alternate development mechanism of these two-dimensional aggregates could be derived.

After the successful clearance of the aggregation behavior in the zwitterionic state, the possibility of external triggering of the aggregation by variation of the pH-values was examined next. On addition of acid, these molecules were transformed into a corresponding bolaamphiphilic form. In accord, the formation of vesicular structures was

detected once again. The process of the pH-dependent aggregation is schematically depicted in Figure 6.9.

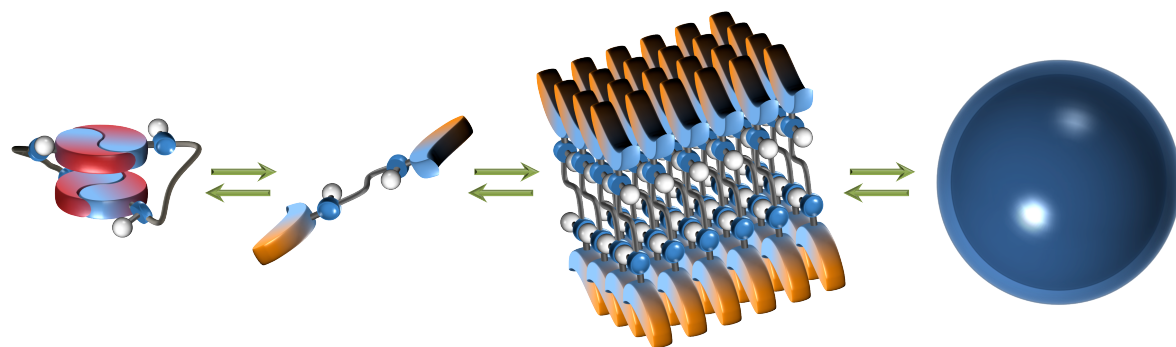


Figure 6.9 Schematic representation of the pH-triggered switching process of the divalent compounds.

In conclusion, in the case of a propylene linkage a pH-dependent change in the size of the formed aggregates could be demonstrated, as a clear difference between the particles formed at examined pH values was observed.

Finally the question for the required minimum length of the linking unit to enable monomolecular cycles was treated. To this means, in a cyclic dimer of the foregoing topic, an aggregated binding motive was exchanged by an aromatic system with similar volume expansion. It could be shown that within these systems the essential propylene linkage is needed to be applied as well. For shorter linkages between the zwitterions and the aromatic core no cyclic monomers could be detected because of geometric reasons. Only when three methylene units between these functionalities are employed, like in molecule **130**, the existence of such structures could be verified (Figure 6.10).

For this molecule an equilibrium between different cyclic species could be proven as well. The corresponding cyclic monomer and dimer could be verified to represent the smallest units of the aggregates. On the basis of different spectroscopic methods in combination with force field calculations the structural behavior of these aggregates could be estimated. Further, it was proven that within the monomer the expected **intramolecular** preorganization of the peripheral amide bond was enabled. On the other hand, within the dimer only **intermolecular** interactions of these functionalities were detectable. A schematic representation of the equilibrium of these two aggregates is depicted in Figure 5.10, bottom.

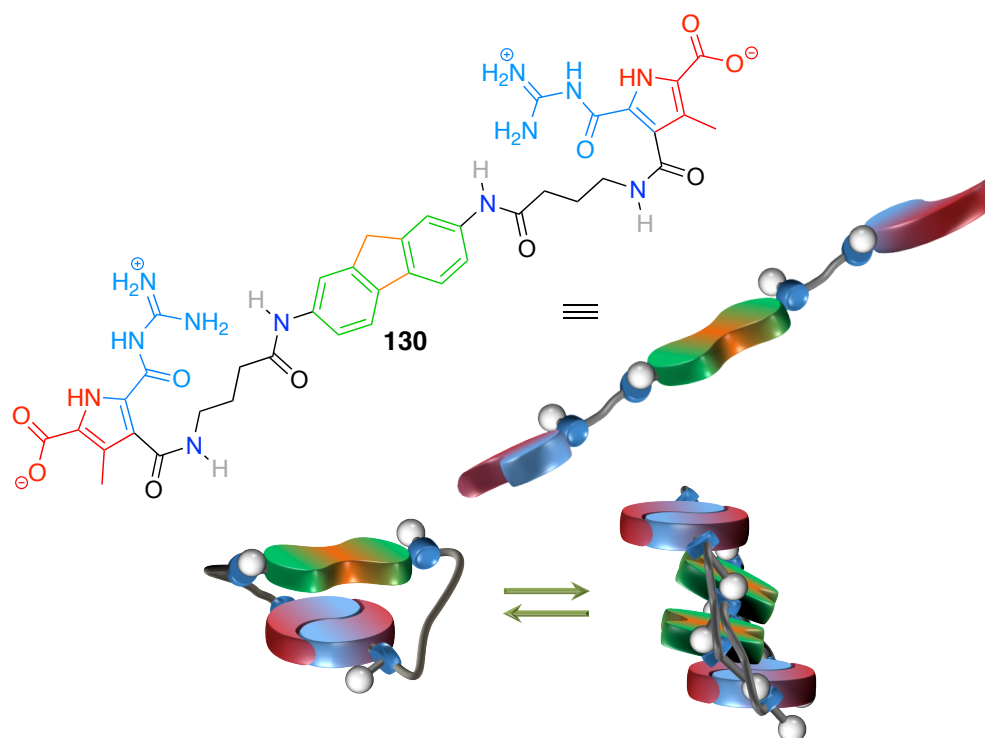


Figure 6.10 Representation of the chemical structure of the divalent, aromatically linked zwitterion **130** and its schematic depiction. The equilibrium between the two cyclic aggregates is shown below.

By microscopic techniques, the formation of two-dimensional structures could be established, in analogy to the foregoing divalent systems. The examination of the pH-triggered aggregation further revealed that in the zwitterionic state of molecule **130** as well as in its protonated form vesicles with identical dimensions were present. Therefore, a development of the vesicle wall similar to the butylene compound was suggested.

By introduction of an azo-benzene between the binding motives it was further demonstrated that the geometric structure of the aromatic core has an important influence on the formed aggregates. The interconversion of the azo-functionality of the *cis/trans* isomers could be alternated by UV and day-light as an external stimulus. By this means, the alternation between the cyclic monomer (*cis*-isomer) and the cyclic dimer (*trans*-isomer) as the smallest possible aggregates was possible. With this technique the sizes of the developed vesicles could be influenced as well. It was found that the particles of the *trans*-isomer were of a much larger diameter. This fact was explained by its greater packing parameters compared to the *cis*-analogue.

In summary it has been shown that a variety of possible triggers for aggregation can be applied to systems based on the zwitterionic binding motive **3**. Variation of aggregation can primarily be achieved via different basic designs. Monovalent compounds result in

one-dimensional supramolecular structures whereas divalent monomers form two-dimensional aggregates. Also, peripheral functionalities exert a strong influence on the resulting structures. In addition, aggregation of such systems can be influenced by various external stimuli. In a simple way, this can be achieved by variation of the concentration, but even bigger changes in structure can be obtained changes of the pH value.

VII. EXPERIMENTALTEIL

7.1 Allgemeine Informationen zur Synthese

Bezugsquellen und Beschaffenheit der verwendeten Chemikalien:

Die verwendeten Chemikalien wurden von *Fluka*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar* oder *Sigma Aldrich* mit einer Mindestreinheit von 95% bezogen. Wenn nicht extra erwähnt wurden sie ohne weitere Reinigung in den beschriebenen Reaktionen eingesetzt.

Trocknung von Lösemitteln:

Absoluierte Lösemittel wurden wie folgt hergestellt:

- DCM: Nach Vortrocknen mit gebrochenem Calciumchlorid wurde das DCM mit Calciumhydrid mindestens 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.
- DMF: Nach Vortrocknen mit gebrochenem Calciumchlorid wurde das DMF mit Calciumhydrid mindestens 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.
- *t*-BuOH: Nach Vortrocknen mit gebrochenem Calciumchlorid wurde das *t*-BuOH mit Calciumhydrid mindestens 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

DC-Platten:

Die Reaktionen wurden mittels DC-Kontrolle unter Zuhilfenahme von UV-Licht (254 und 366 nm) verfolgt. Hierfür wurden Polyester-Fertigfolien, POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄ DC-Platten der Firma *Macherey Nagel* verwendet.

Kieselgel:

Für die Säulenchromatographie wurde MN Kieselgel 60M, 0.04–0.063 mm, 230–400 mesh, der Firma *Macherey Nagel* verwendet. Das Laufmittelgemisch ist in Volumenverhältnissen (v/v) angegeben.

Lyophilisierung

Für Gefriertrocknung von Feststoffen oder zum Umsalzen von Ionengemischen wurde die Alpha 1-4 LD plus Gefriertrocknungsanlage der Firma *Christ* verwendet.

Ultraschallbad

Zum Zerkleinern von Feststoffen oder großen Aggregaten wurde ein Sonorex Super RK 510H Ultraschallbad der Firma *Bandelin* verwendet.

pH Messungen:

Zum Einstellen der genauen pH-Werte wurde eine 766 Calimatic pH-Elektrode der Firma *Knick* verwendet. Als Base diente 1.0 und 0.1 M NaOH_{aq}-Lsg., als Säure diente 1.0 und 0.1 M HCl_{aq}-Lsg.

7.2 Allgemeine Informationen zur Analyse

Probenbereitung:

Eine Stammlösung der zu analysierenden Zwitterionen wurde in spektroskopisch reinem DMSO hergestellt. Hierzu wurde die Lösung zunächst mit einem Heizföhn auf 120 °C erwärmt bis sämtlicher Feststoff gelöst war und anschließend mindestens 10 Minuten in einem Ultraschallbad behandelt. Die erwünschten Zitterionenkonzentrationen wurden durch Zugabe von spektroskopisch reinem DMSO zu dieser Stammlösung hergestellt.

Um die protonierte Form der Zwitterionen der gewünschten Konzentration zu erhalten wurde zu der analogen Zwitterionen-Lsg. mindestens ein 10 facher Überschuss an HCl_{aq} hinzugegeben wobei nicht mehr als 5 Volumenprozent an Wasser verwendet wurden.

Kernspin – Resonanz – Spetrokopie (NMR)

- *Bruker* DMX 300 (¹H: 300 MHz; ¹³C: 100 MHz),
- *Bruker* Avance 500 (¹H: 500 MHz; ¹³C: 125 MHz),
- *Bruker* DRX 500 (¹H: 500 MHz) (DOSY)

Alle Messungen wurden in DMSO-*D*₆ oder CDCl₃ (jeweils ohne Tetramethylsilan als interner Standard) bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen sind gegen den internen Standard in ppm, die Kupplungskonstanten sind in Hertz angegeben. Die Beschreibung der Aufspaltung der Signale bedeutet: s = Singulett, br.s = breites Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multipllett.

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC):

Zur Kontrolle der Reinheit wurde eine HPLC-Anlage der Firma *Dionex* verwendet (P680 Pumpe, ASI-100 automatisierte Proben Injektion, UVD-340U UV Detektor, UltiMate 3000 Säulenabteil; Software: *Dionex Chromeleon 6.80*; Säule: YMC-Pack ODSA, Gegenläufige Phase, 150 mm Länge, 3.0 mm Durchmesser, 5 µm, 12 nm; type: AA12S05-1503QT).

Schmelzpunktbestimmung:

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Melting Point B-450 Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma *Büchi* bestimmt. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Hochauflösende Massenspektroskopie (HR-MS):

Zum Messen der hoch auflösenden Massenspektren wurde ein BioTOF III, Bruker Daltonik MicroTOF focus ESI-Gerät der Firma *Bruker* verwendet.

IR-Spektroskopie:

Zum messen der IR-Spektren wurde ein FT/IR-430 IR-Gerät der Firma *Jasco* verwendet. Die Substanzen wurden pur mit einem ATR-500M Aufsatz der Firma *Jasco* gemessen. Die Verschiebungen wurden in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben und die Einstufung wurde aufgrund der Intensität (s (strong), m (middle), w (weak)) der Signale durchgeführt.

UV-Spektroskopie:

Die UV-Spektren wurden mit einem UV/Vis V-660 UV-Messgerät der Firma *Jasco* bei 25 °C gemessen, wobei sich die zu messende Lösung in einer 10 mm 114-QS Quarzküvette der Firma *Hellma* befand.

Kraftfeldrechnungen

Die molekularen Kraftfeldrechnungen wurden mit dem Programm Macromodel V 8.5 der Firma *Schrödinger, LLC* verwendet. Als Kraftfeld diente OPLS_2005 wobei zusätzlich GB/SA mit Wasser als Lösemittel einbezogen wurde. Es wurden konformelle Minimierungen mit mindestens 50000 Schritten nach Monte Carlo durchgeführt. Die Minimierung größerer Struktureinheiten wurde so lange durchgeführt, bis Konvergenzschwelle kleiner als 0.01 war.

Zeitabhängige DFT-Berechnung

Die zeitabhängigen DFT-Berechnungen wurde mit einem Programm Gaussian-09 und dem PBE0/6-31G(d) Niveau berechnet, wobei das PCM Lösemittel Modell mit DMSO als Lösemittel hinzugezogen wurde.

Raster Kraft Mikroskopie (AFM):

Die AFM-Bilder wurden im Semikontakt-Modus mit einem Innova NanoDrive AFM-Kontroller und einem Innova Raster Kraft Mikroskop der Firma *Veeco* mit N-dotierten Silikon Cantilevern (AC 160TS *OLYMPUS*) aufgenommen. Die Scan-Rate lag ca. bei 5 $\mu\text{m/s}$. Die Lösungen wurden für 2 min durch spin-coating (66–120 rps) auf eine frisch

abgespaltene Mica-Oberfläche der Firma *Plano* aufgetragen. Die AFM-Daten wurden mit dem Programm Gwiddion-2.20 analysiert.

Sekundär Elektronen Mikroskopie (SEM):

Die SEM-Bilder wurden mit einem FEI Quanta 400FEG Gerät der Firma *FEI COMPANY* mit einer Betriebsspannung von 20–30 kV aufgenommen. Die Proben wurden analog zu den AFM Aufnahmen zunächst durch spin-coating für 2 min der Lösungen (66 rps) auf eine frisch abgespaltene Mica-Oberfläche der Firma *Plano* aufgetragen. Anschließend wurden die Oberflächen mit einer leitenden Oberfläche überzogen:

Die Beschichtung mit 3 nm Kohlenstoff erfolgten mit einem Model 681 High Resolution Ion Beam Bedampfer der Firma *Gatan GmbH*.

Die Beschichtung mit Gold/Palladium (80/20) erfolgte mit einem EMITECH K550 Cool Sputter Beschichter der Firma *GaLa Instrumente GmbH*.

Scanning Helium Ion Microscope (SHIM)

Die SHIM-Bilder wurden von PD Dr. Andrey Turchanin von dem physikalischen Institut der Universität Bielefeld angefertigt.

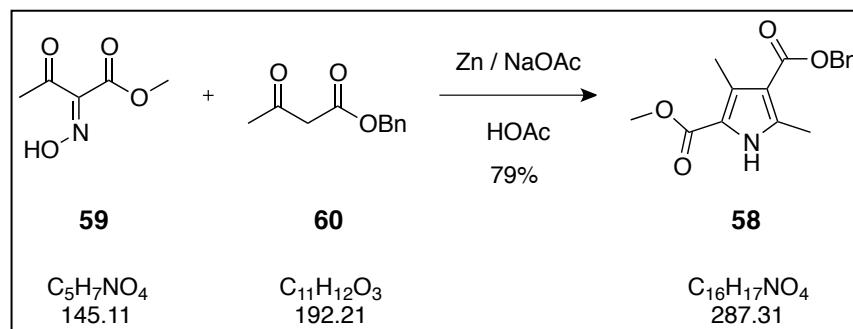
Transmission Elektronen Mikroskopie (TEM):

Die TEM-Aufnahmen erfolgten mit einem CM 200 FEG der Firma *Phillips*. Ein Tropfen der zu untersuchenden Lösung wurde auf ein 400-mesh formvar Kupfer Gitter welches mit Kohlenstoff beschichtet war aufgebracht. Nach ca. 2 Minuten wurde die überstehende Lösung mit einem Filterpapier entfernt und der gleiche Vorgang mit einer ethanolischen Uranyl Acetat Lösung (0.5%) zum Anfärben wiederholt.

7.3 Synthese

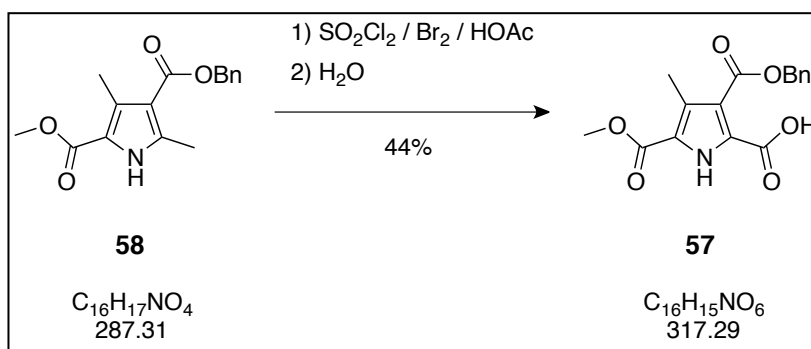
7.3.1 Synthese des Grundbausteins 50

7.3.1.1 Synthese des Dimethyl-Pyrrols 58



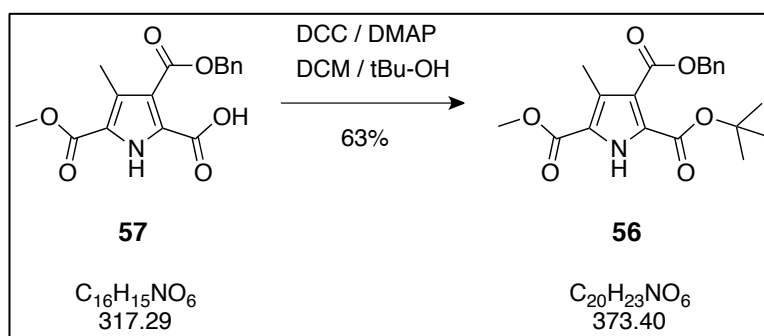
In eine 60 °C heiße Lösung bestehend aus Methyl-Acetoacetat-Oxim^[123] **59** (16.8 g, 0.12 mol, 1.0 äq), Benzyl-Acetoacetat **60** (26.6 g, 0.14 mol, 1.2 äq), Natriumacetat (23.69 g, 0.29 mol, 2.5 äq) und Eisessig (150 ml) wurde Zink (18.88 g, 0.29 mol, 2.5 äq) so zugegeben, dass die Temperatur des Gemisches 90 °C nicht überstieg. Diese Lösung wurde, nach 2 weiteren Stunden des Rührens bei 90 °C, in Eiswasser (1.5 l) gegossen und der entstandene weiße Feststoff abfiltriert. Das Pulver wurde daraufhin erneut in heißem Methanol gelöst und nach Abfiltrieren des überschüssigen Zinks erneut mit Wasser (1.5 l) ausgefällt. Abfiltrieren und Trocknen des weißen Pulvers mit Phosphorpentoxid ergab das Produkt **58** (27.4 g, 95.4 mmol, 79%) als weißen Feststoff.

¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	2.50 (s, 3H, CH ₃), 2.56 (s, 3H, CH ₃), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 5.30 (s, 2H, CH ₂), 7.32 – 7.44 (m, 5H, CH), 8.96 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	12.23 (CH ₃), 14.69 (CH ₃), 51.48 (OCH ₃), 65.65 (CH ₂), 128.14 (CH), 128.24 (CH), 128.68 (CH), 131.36 (C _q), 136.72 (C _q), 139.31 (C _q), 162.04 (C _q), 165.25 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , m/z)	Berechnet für [C ₁₆ H ₁₈ NO ₄] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 288.1230 Gefunden: 288.1270 Berechnet für [C ₁₆ H ₁₇ NNaO ₄] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 310.1050 Gefunden: 310.1090
IR (ν̃ _{max} /cm ⁻¹)	3265 [s], 1696 [m], 1671 [s], 1451 [m], 1256 [s], 1201 [m], 1103 [s], 1077 [s], 778 [s], 746 [s], 694 [s].
Schmp. (°C)	173.8

7.3.1.2 Synthese der 2-Pyrrolsäure **57**

In eine Lösung bestehend aus dem Dimethyl-Pyrrol **58** (23.16 g, 80.6 mmol, 1.0 äq) in Eisessig (300 ml) wurde Brom (12.88 g, 80.6 mmol, 1 äq) mit einem Mal zugegeben und anschließend auf 10 °C gekühlt. Daraufhin wurde binnen einer Stunde Sulfurylchlorid (35.9 g, 26.6 mmol, 3.3 äq) gelöst in Eisessig (100 ml) zugegeben und anschließend 4 Stunden bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser (40 ml) wurde nach einer zusätzlichen Stunde des Rührens bei RT die Lösung in Eiswasser (1 l) gegossen und der entstandene rosafarbene Feststoff abfiltriert. Dieser Feststoff wurde so lange mit kaltem Et₂O gewaschen bis die organische Phase farblos blieb. Nach Trocknen mit Phosphorpentoxid konnte das Produkt **57** (11.19 g, 35.26 mmol, 44%) als weißer Feststoff isoliert werden.

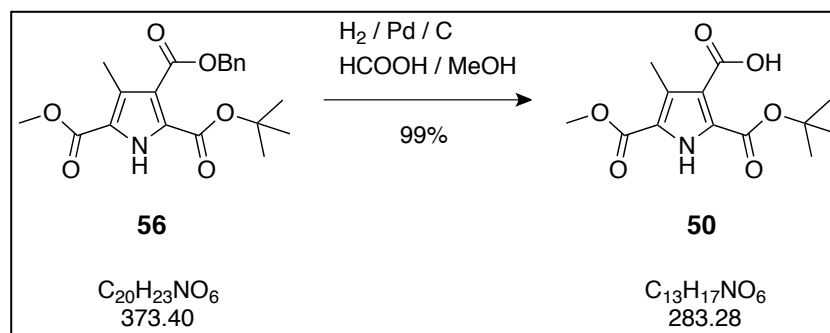
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm)	2.32 (s, 3H, CH ₃), 3.79 (s, 3H, OCH ₃), 5.24 (s, 2H, CH ₂), 7.33 – 7.44 (m, 5H, CH), 12.59 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm)	10.76 (CH ₃), 51.42 (OCH ₃), 66.10 (CH ₂), 118.22 (C _q), 120.81 (C _q), 127.23 (C _q), 127.87 (CH), 127.99 (CH), 128.37 (CH), 135.94 (C _q), 160.52 (C _q), 161.08 (C _q), 164.26 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₆ H ₁₄ NO ₆] [−] ≡ [M] [−] : 316.0827 Gefunden: 316.0857
IR (ν̃ _{max} /cm ^{−1})	3255 [m], 2959 [w], 1730 [m], 1706 [s], 1625 [s], 1551 [m], 1394 [m], 1257 [s], 906 [m], 774 [s], 756 [s], 697 [s], 694 [m].
Schmp. (°C)	181.1

7.3.1.3 Synthese des 2-Pyrroltriesters **56**

Eine Lösung bestehend aus der Pyrrolsäure **57** (12.5 g, 39.5 mmol, 1.0 äq), DCC (8.97 g, 43.48 mmol, 1.1 äq) und einer katalytischen Menge DMAP in eine Mischung aus abs. DCM (100 ml) und abs. *t*-BuOH (120 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit wenig DCM nachgewaschen und die vereinten organischen Lösemittel nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 200 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen der organische Phase mit MgSO₄ und deren destillativen Entfernung, wurde das braune Öl mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EE/CH = 1/3) gereinigt. Hierdurch wurde des Produktes **56** (9.27 g, 24.83 mmol, 63%) als farbloses Öl isoliert, welches über Nacht bei RT auskristallisierte.

¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	1.51 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.36 (s, 3H, CH ₃), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 5.33 (s, 2H, CH ₂), 7.34 – 7.44 (m, 5H, CH), 9.53 (br.s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	11.06 (CH ₃), 28.20 (C(CH ₃) ₃), 51.96 (OCH ₃), 67.01 (CH ₂), 83.06 (C(CH ₃) ₃), 121.12 (C _q), 121.27 (C _q), 125.45 (C _q), 128.33 (CH), 128.36 (CH), 128.67 (CH), 135.92 (C _q), 158.70 (C _q), 161.09 (C _q), 164.78 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₀ H ₂₄ NO ₆] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 374.1598 Gefunden: 374.1649 Berechnet für [C ₂₀ H ₂₃ NO ₆ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 396.1418 Gefunden: 396.1480
IR (ν̃ _{max} /cm ⁻¹)	3232 [m], 2974 [w], 1725 [m], 1706 [m], 1676 [s], 1565 [w], 1446 [m], 1296 [m], 1267 [s], 1154 [s], 1111 [s], 1078 [m], 968 [w], 845 [w], 785 [m], 726 [m].
Schmp. (°C)	103.0

7.3.1.4 Synthese der 3-Pyrrolsäure **50**

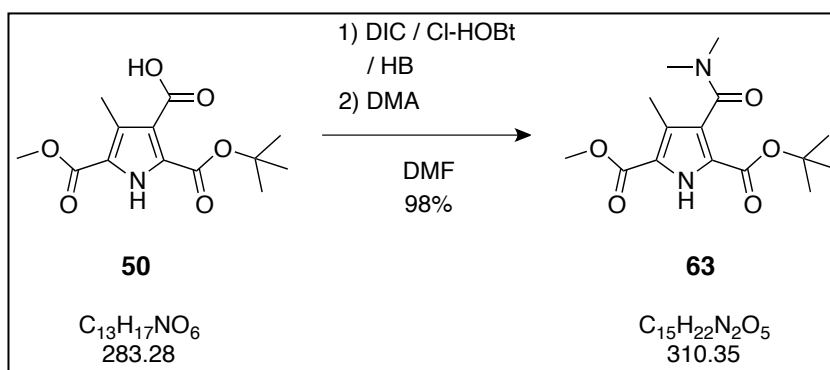


Eine Lösung bestehend aus dem Pyrroltriester **56** (8.46 g, 22.7 mmol), Palladium auf Aktivkohle (800 mg 10%) und einer katalytischen Menge Ameisensäure in Methanol (200 ml) wurde zwei Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis eine DC Reaktionskontrolle die vollständige Umsetzung des Eduktes zeigte. Anschließend wurde der Katalysator mittels einer Celite Filterhilfe abgetrennt und das organische Lösemittel destillativ entfernt. Somit konnte das Produkt **50** (6.42 g, 22.6 mmol, 99%) als weißer Feststoff isoliert werden.

¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.49 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.80 (s, 3H, OCH ₃), 12.50 (br.s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.77 (CH ₃), 27.57 (C(CH ₃) ₃), 51.39 (OCH ₃), 81.85 (C(CH ₃) ₃), 119.61 (C _q), 120.35 (C _q), 126.99 (C _q), 127.91 (C _q), 159.58 (C _q), 160.70 (C _q), 165.35 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₃ H ₁₆ NO ₆] [−] ≡ [M] [−] : 282.0983 Gefunden: 282.1025
IR (ν̃ _{max} /cm ^{−1})	3552 [w], 3446 [w], 2978 [w], 2576 [w], 1725 [m], 1619 [s], 1424 [s], 1247 [s], 1150 [s], 1073 [m], 833 [m], 774 [m], 635 [m].
Schmp. (°C)	121.1

7.3.2 Synthese des Vergleich-Zwitterions 62

7.3.2.1 Synthese des Dimethylamid-Pyrrols 63

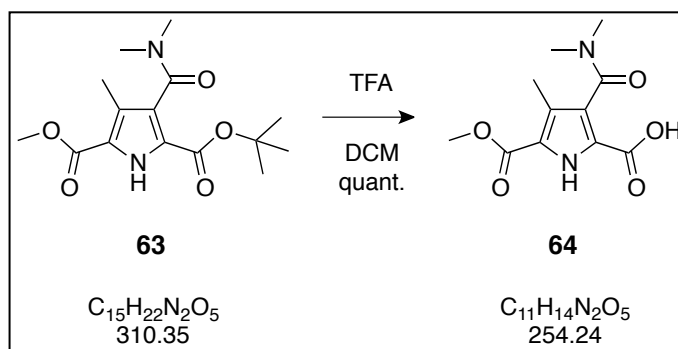


In eine gerührte Lösung bestehend aus der 3-Pyrrolsäure **50** (500 mg, 1.77 mmol, 1.0 äq) in DCM (10 ml) wurde DIC (289 mg, 2.29 mmol, 1.3 äq), Cl-HOBt (360 mg, 2.21 mmol, 1.2 äq) und HB (1.0 ml) gegeben und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Dimethyl-Amin (159 mg, 3.53 mmol, 2.0 äq, 40 wt% wässrige Lösung) zugegeben und für 12 Stunden bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit DCM (50 ml) wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen und nach Trocknung der organischen Phase konnte das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EE/DCM = 1/3) gereinigt werden. Somit konnte das Produkt **63** (537 mg, 1.73 mmol, 98%) als farbloser Feststoff isoliert werden.

¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	1.51 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.45 (s, 3H, CH ₃), 2.86 (s, 3H, NCH ₃), 3.10 (s, 3H, NCH ₃), 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 9.49 (br.s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	10.74 (CH ₃), 28.32 (C(CH ₃) ₃), 34.71 (NCH ₃), 38.30 (NCH ₃), 51.92 (OCH ₃), 82.53 (C(CH ₃) ₃), 122.02 (C _q), 122.31 (C _q), 125.59 (C _q), 125.85 (C _q), 159.00 (C _q), 161.17 (C _q), 166.37 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₅] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 311.1601 Gefunden: 311.2438 Berechnet für [C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 333.1421 Gefunden: 333.1464

IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3338 [m], 3299 [w], 2967 [w], 2930 [m], 2854 [w], 1697 [m], 1616 [s], 1563 [s], 1249 [s], 1155 [s], 780 [m], 695 [m], 638 [s].
Schmp. (°C)	141.1

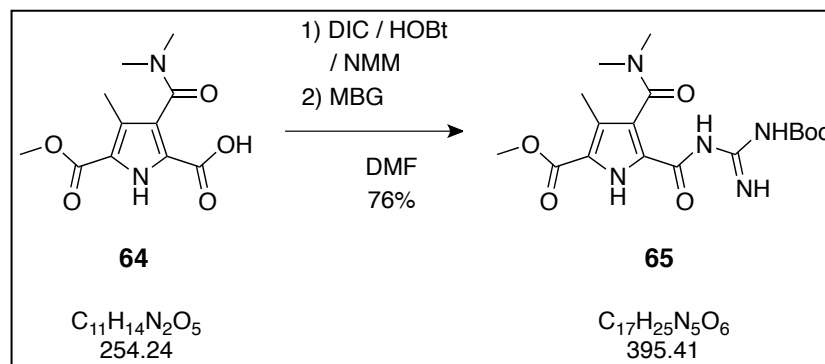
7.3.2.2 Synthese der Pyrrolsäure **64**



Eine Lösung bestehend aus dem Dimethylamid-Pyrrol **63** (537 mg, 1.73 mmol) in DCM (10 ml) und TFA (4 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Nach Entfernen der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert wodurch das Produkt **64** (440 mg, 1.72 mmol, 99%) als weißes Pulver isoliert werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm)	2.11 (s, 3H, CH_3), 2.75 (s, 3H, NCH_3), 2.95 (s, 3H, NCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 12.19 (s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm)	10.41 (CH_3), 34.00 (NCH_3), 37.49 (NCH_3), 51.36 (OCH_3), 121.93 (C_q), 122.04 (C_q), 124.21 (C_q), 126.09 (C_q), 160.61 (C_q), 160.66 (C_q), 165.54 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5]^- \equiv [\text{M}^-]$: 253.0830 Gefunden: 253.0841
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3299 [w], 2932 [w], 2529 [w], 1782 [w], 1722 [m], 1674 [m], 1573 [m], 1249 [m], 1194 [m], 1144 [s], 1063 [m], 777 [m], 681 [m], 611 [m].
Schmp. (°C)	110.7

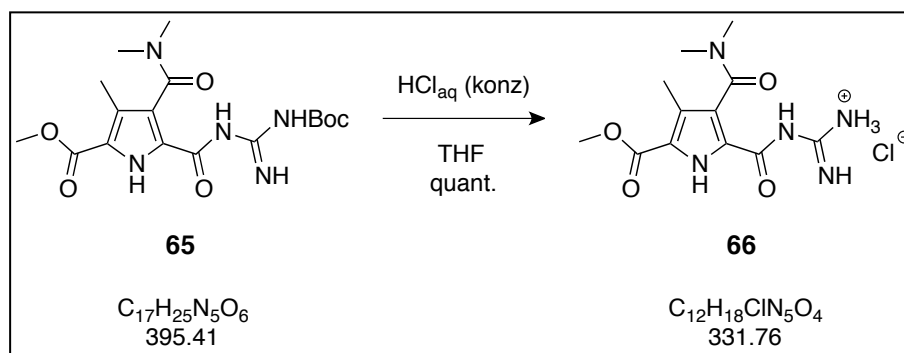
7.3.2.3 Synthese des Guanidin-Pyrrols **65**



Zu einer gerührten Lösung bestehend aus der Pyrrolsäure **64** (440 mg, 1.73 mmol, 1.0 äq) in DCM (20 ml) wurde DIC (328 mg, 2.60 mmol, 1.5 äq), HOBt (398 mg, 2.60 mmol, 1.5 äq) und NMM (2 ml) zugegeben und diese Lösung 10 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde MBG (551 mg, 3.46 mmol, 2.0 äq) hinzugegeben und diese Lösung weiter 12 Stunden bei RT gerührt. Daraufhin wurde sie mit DCM (50 ml) verdünnt und mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit MgSO_4 und destillativem Entfernen des Lösemittels konnte das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , EE/DCM = 1/1) gereinigt werden. Somit konnte das Produkt **65** (513 mg, 1.30 mmol, 76%) als weißer Feststoff isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.86 (s, 3H, NCH_3), 3.16 (s, 3H, NCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 8.43 (br.s, 1H, NH), 9.79 (br.s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	10.73 (CH_3), 28.23 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.70 (NCH_3), 38.29 (NCH_3), 51.97 (OCH_3), 81.19 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 119.64 (C_q), 120.32 (C_q), 125.17 (C_q), 125.95 (C_q), 154.45 (C_q), 154.52 (C_q), 157.03 (C_q), 157.16 (C_q), 171.52 (C_q).
HR-MS (ESI) (CHCl_3 , m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 418.1697 Gefunden: 418.1740
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)	3321 [m], 3270 [w], 2977 [w], 2930 [m], 1745 [m], 1701 [s], 1663 [s], 1242 [s], 1253 [s], 880 [m], 621 [m], 613 [s].
Schmp. ($^\circ\text{C}$)	135.7

7.3.2.4 Synthese des Pyrrol-Chlorids **66**

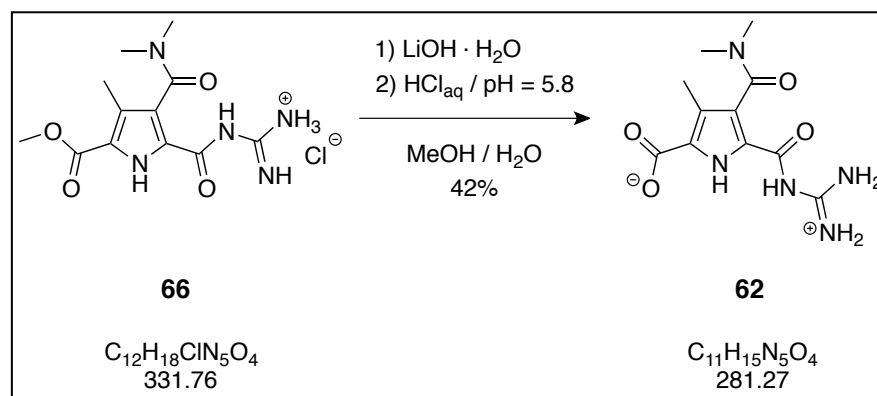


Eine Lösung bestehend aus dem Guanidin-Pyrrol **65** (672 mg, 1.70 mmol) in THF (20 ml) und konz. HCl_{aq} (5 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Nach Entfernen der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert wodurch das Produkt **66** (562 mg, 1.69 mmol, quant.) als weißes Pulver isoliert werden konnte.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm)	2.12 (s, 3H, CH_3), 2.74 (s, 3H, NCH_3), 2.96 (s, 3H, NCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 8.26 (br.s, 1H, NH), 8.26 (br.s, 2H, NH_2), 8.70 (br.s, 2H, NH_2), 12.55 (s, 1H, NH), 12.59 (s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm)	10.22 (CH_3), 34.15 (NCH_3), 37.43 (NCH_3), 51.87 (OCH_3), 121.71 (C_q), 122.95 (C_q), 124.53 (C_q), 128.82 (C_q), 155.06 (C_q), 157.01 (C_q), 158.39 (C_q), 165.02 (C_q).

HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{12}H_{18}N_5O_4]^+ \equiv [MH]^+$: 296.1359 Gefunden: 296.1462
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3337 [m], 3131 [w], 2967 [m], 2936 [w], 1686 [m], 1612 [m], 1561 [s], 1461 [m], 1243 [s], 1167 [m], 1129 [m], 634 [s].
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	142.2

7.3.2.5 Synthese des Dimethylamid-Zwitterions **62**

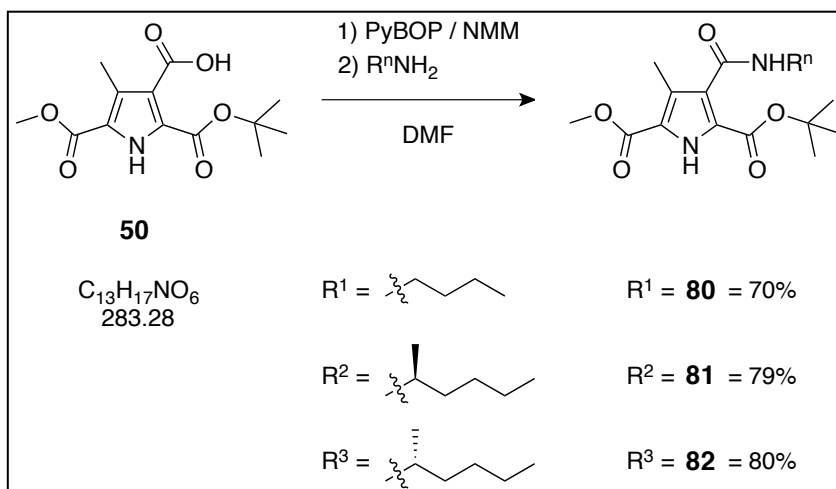


Eine Lösung bestehend aus dem Pyrrol-Chlorid **66** (555 mg, 1.67 mmol, 1.0 äq) und Lithiumhydroxid Monohydrat (702 mg, 16.7 mmol, 10 äq) in einem Methanol/Wasser Gemisch (20 ml, 1/1) wurde bei RT für 12 Stunden gerührt. Anschließend wurden die Lösemittel destillativ entfernt und das Feststoffgemisch erneut in Wasser gelöst. Nach Einstellen des pH-Wertes auf 5.8 konnte das ausgefallene Rohprodukt abfiltriert und gründlich mit Wasser, Et_2O und CHCl_3 (je 100 ml) gewaschen werden. Nach Trocknen mit Phosphorpentoxid konnte das Produkt **62** (198 mg, 0.7 mmol, 42%) als graues Pulver isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	2.15 (s, 3H, CH_3), 2.75 (s, 3H, NCH_3), 2.97 (s, 3H, NCH_3), 8.02 (br.s, 2H, NH_2), 9.90 (br.s, 2H, NH_2), 12.90 (s, 1H, NH), 14.75 (s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	9.82 (CH_3), 33.92 (NCH_3), 37.18 (NCH_3), 118.26 (C_q), 121.18 (C_q), 129.37 (C_q), 129.52 (C_q), 156.13 (C_q), 159.62 (C_q), 165.88 (C_q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für $[C_{11}H_{16}N_5O_4]^+ \equiv [MH]^+$: 282.1197 Gefunden: 282.1217 Berechnet für $[C_{11}H_{15}N_5O_4\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 304.1016 Gefunden: 304.1035
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3150 [w], 1719 [w], 1569 [m], 1442 [m], 1335 [s], 1262 [s], 1182 [m], 1067 [m], 814 [m], 774 [m], 679 [m], 625 [m].
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	271.3 (Zersetzung)

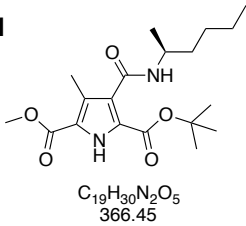
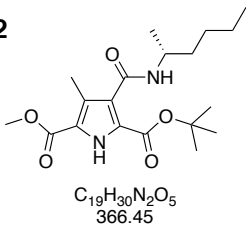
7.3.3 Synthese der Monovalenten Zwitterionen 67–71

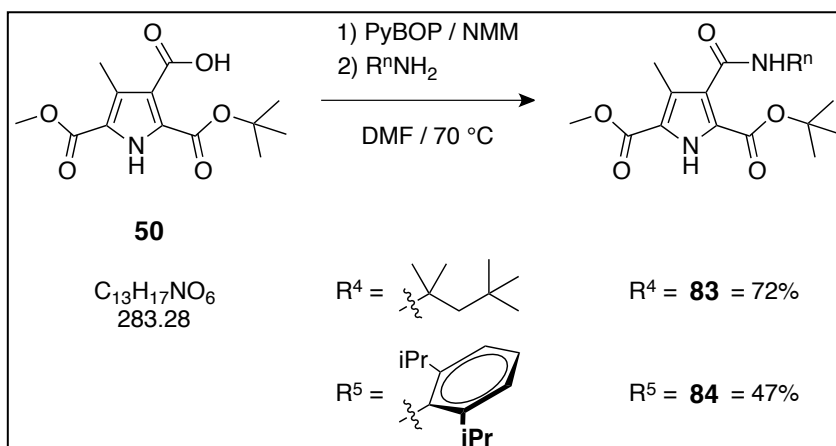
7.3.3.1 Synthese der Pyrrole 80–82



Zu einer Lösung bestehend aus der 3-Pyrrolsäure **50** (475 mg, 1.67 mmol, 1.0 äq) in DMF (10 ml) wurde PyBOP (1.30 g, 2.52 mmol, 1.5 äq) und NMM (2.0 ml) gegeben. Diese Lösung wurde 10 Minuten bei RT gerührt, und anschließend mit dem jeweiligen Amin (5.03 mmol, 3.0 äq) versetzt. Dieses Gemisch wurde daraufhin weitere 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend in Wasser (200 ml) gegeben. Diese Lösung wurde mit DCM (3 x mit je 200 ml) extrahiert, woraufhin die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen wurden. Nach Trocknung der organischen Phase mit $MgSO_4$ und destillativem Entfernen des Lösemittels konnten die Rohprodukte mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , EE/DCM = 1/1) gereinigt werden. Somit konnten die Produkte **80** (395 mg, 1.17 mmol, 70%), **81** (483 mg, 1.32 mmol, 79%) und **82** (490 mg, 1.34 mmol, 80%) als weiße Feststoffe isoliert werden.

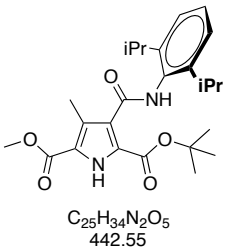
<p>80</p> <p>$C_{17}H_{26}N_2O_5$ 338.40</p>	
<p>1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm)</p>	<p>0.88 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.40 (m, 4H, 2 CH_2), 1.59 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.39 (q, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, $NHCH_2$), 3.9 (s, 3H, OCH_3), 8.18 (t, 1H, $^3J = 4.8$ Hz, NH), 9.47 (br.s, 1H, NH).</p>
<p>^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ/ppm)</p>	<p>11.87 (CH_3), 13.94 (CH_3), 20.40 (CH_2), 28.36 ($C(CH_3)_3$), 31.68 (CH_2), 39.46 (CH_2), 52.05 (OCH_3), 84.01 ($C(CH_3)_3$), 121.56 (C_q), 122.84 (C_q), 124.98 (C_q), 131.04 (C_q), 159.99 (C_q), 161.41 (C_q), 163.95 (C_q).</p>
<p>HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)</p>	<p>Berechnet für $[C_{17}H_{27}N_2O_5]^+ \equiv [MH]^+$: 339.1914 Gefunden: 339.1975 Berechnet für $[C_{17}H_{26}N_2O_5Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 361.1734 Gefunden: 361.1804</p>

IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3277 [m], 2961 [w], 2929 [w], 2862 [w], 1719 [s], 1695 [m], 1632 [s], 1563 [s], 1258 [s], 1163 [m], 1127 [m], 1094 [m], 852 [m], 782 [m].
Schmp. (°C)	117.1
81  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 366.45	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	0.89 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.23 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, CHCH_3), 1.36 (m, 4H, 2 CH_2), 1.54 (m, 2H, CH_2), 1.59 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (m, 1H, NHCH), 8.02 (d, 1H, $^3J = 4.8$ Hz, NHCH), 9.45 (br.s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	11.87 (CH_3), 14.19 (CH_3), 20.95 (CH_3), 22.82 (CH_2), 28.36 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.37 (CH_2), 36.66 (CH_2), 45.52 (CH), 52.04 (OCH_3), 83.95 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.44 (C_q), 122.88 (C_q), 125.25 (C_q), 130.93 (C_q), 159.96 (C_q), 161.46 (C_q), 163.21 (C_q).
HR-MS (ESI) (CHCl_3 , m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5]^+ \equiv [\text{MH}]^+$: 367.2227 Gefunden: 367.2277 Berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 389.2047 Gefunden: 389.2094
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3320 [w], 3218 [w], 2956 [w], 2932 [w], 2162 [w], 1689 [s], 1623 [m], 1570 [s], 1270 [s], 1251 [s], 1163 [m], 1119 [m], 1082 [m], 848 [m], 782 [m].
Schmp. (°C)	130.9
82  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 366.45	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	0.87 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.22 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, CHCH_3), 1.34 (m, 4H, 2 CH_2), 1.53 (m, 2H, CH_2), 1.59 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (m, 1H, NHCH), 8.02 (d, 1H, $^3J = 4.8$ Hz, NHCH), 9.44 (br.s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	11.89 (CH_3), 14.20 (CH_3), 20.96 (CH_3), 22.83 (CH_2), 28.36 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.37 (CH_2), 36.66 (CH_2), 45.52 (CH), 52.05 (OCH_3), 83.95 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.43 (C_q), 122.87 (C_q), 125.25 (C_q), 130.95 (C_q), 159.97 (C_q), 161.46 (C_q), 163.20 (C_q).
HR-MS (ESI) (CHCl_3 , m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 389.2047 Gefunden: 389.2116
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3316 [w], 3223 [w], 2955 [w], 2928 [w], 2857 [w], 1687 [s], 1622 [m], 1570 [s], 1269 [s], 1254 [s], 1165 [m], 1118 [m], 1082 [m], 849 [m], 781 [m].
Schmp. (°C)	130.9

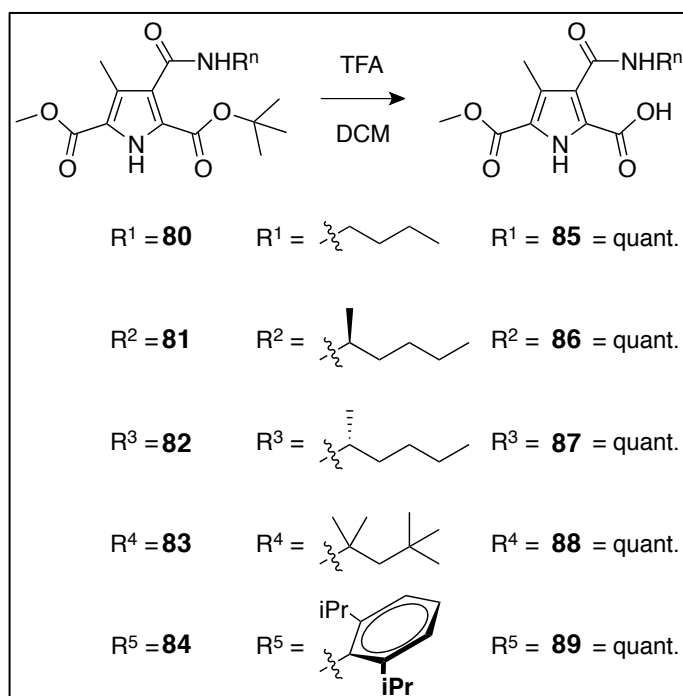
7.3.3.2 Synthese der Pyrrole **83** und **84**

Zu einer Lösung bestehend aus der 3-Pyrrolsäure **50** (400 mg, 1.42 mmol, 1.0 äq) in DMF (10 ml) wurde PyBOP (1.10 mg, 1.55 mmol, 1.5 äq) und NMM (1.0 ml) gegeben. Diese Lösung wurde 10 Minuten bei RT gerührt, und anschließend mit dem jeweiligen Amin (1.55 mmol, 1.5 äq) versetzt. Dieses Gemisch wurde weitere 12 Stunden bei 70 °C gerührt und anschließend in Wasser (200 ml) gegeben. Diese Lösung wurde mit DCM (3 x mit je 200 ml) extrahiert, woraufhin die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen wurden. Nach Trocknung der organischen Phase mit $MgSO_4$ und destillativem Entfernen des Lösemittels konnten die Rohprodukte mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , EE/DCM = 1/2) gereinigt werden. Somit konnten die Produkte **83** (403 mg, 1.02 mmol, 72%), **84** (295 mg, 0.67 mmol, 47%) als weiße Feststoffe isoliert werden.

83 $C_{21}H_{34}N_2O_5$ 394.51	
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	1.00 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.59 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.86 (s, 2H, CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 8.06 (s, 1H, NH), 9.40 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	11.97 (CH_3), 28.39 (CH_3), 29.45 (CH_3), 31.58 (CH_3), 51.53 (CH_2), 52.02 (OCH_3), 83.90 ($C(CH_3)_3$), 121.34 (C_q), 122.62 (C_q), 126.28 (C_q), 130.99 (C_q), 160.06 (C_q), 161.51 (C_q), 162.97 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{21}H_{35}N_2O_5]^+ \equiv [MH]^+$: 395.2540 Gefunden: 395.2616 Berechnet für $[C_{21}H_{34}N_2O_5Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 417.2360 Gefunden: 417.2434
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3453 [m], 3309 [w], 2951 [m], 1693 [s], 1647 [m], 1559 [m], 1445 [m], 1366 [m], 1252 [s], 1227 [s], 1153 [s], 1115 [m], 1077 [m], 1009 [m], 844 [m], 779 [m].
Schmp. (°C)	Öl bei RT

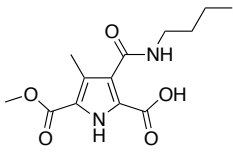
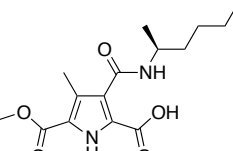
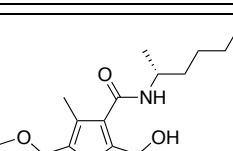
84  $C_{25}H_{34}N_2O_5$ 442.55	
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	1.22 (d, 12H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 $CH(CH_3)_2$), 1.62 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.66 (s, 3H, CH_3), 3.20 (m, 2H, 2 $CH(CH_3)_2$), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 7.21 (d, 2H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH), 7.29 (m, 1H, CH), 9.57 (br.s, 1H, NH), 10.19 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	12.23 (CH_3), 23.86 (CH), 28.32 (CH_3), 28.91 (CH_3), 52.17 (OCH_3), 84.76 ($C(CH_3)_3$), 121.79 (C_q), 123.05 (CH), 123.17 (C_q), 123.43 (C_q), 127.96 (CH), 132.11 (C_q), 132.88 (C_q), 146.49 (C_q), 160.58 (C_q), 161.53 (C_q), 162.87 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{25}H_{35}N_2O_5]^+ \equiv [MH]^+$: 443.2540 Gefunden: 443.2609 Berechnet für $[C_{25}H_{34}N_2O_5Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 465.2360 Gefunden: 465.2427
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3450 [w], 3385 [w], 3257 [w], 2959 [m], 2868 [w], 1693 [s], 1624 [m], 1536 [m], 1456 [m], 1437 [s], 1238 [s], 1149 [s], 1073 [m], 741 [s], 617 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	Öl bei RT

7.3.3.3 Synthese der Pyrrolsäuren 85–89

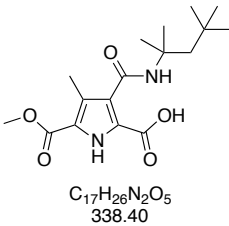


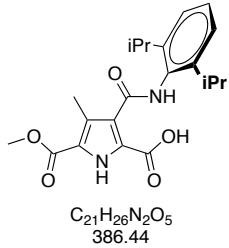
Eine Lösung aus dem jeweiligen Pyrrol **80–84** (0.35 mmol) in DCM (3 ml) und TFA (1 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Nach destillativem Entfernen der Lösemittel unter vermindertem Druck wurden die Rohprodukte mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert wodurch die

Produkte **85** (99 mg, 0.35 mmol, quant.), **86** (109 mg, 0.35 mmol, quant.), **87** (109 mg, 0.35 mmol, quant.), **88** (118 mg, 0.35 mmol, quant.) und **89** (135 mg, 0.35 mmol, quant.) als weiße Feststoffe isoliert werden konnten.

85  $C_{13}H_{18}N_2O_5$ 282.29	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	0.88 (t, 3H, $^3J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.32 (m, 2H, CH_2), 1.45 (m, 2H, CH_2), 2.27 (s, 3H, CH_3), 3.19 (q, 2H, $^3J = 6.0$ Hz, $NHCH_2$), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 8.23 (t, 1H, $^3J = 5.7$ Hz, $NHCH_2$), 12.08 (s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.80 (CH_3), 13.67 (CH_3), 19.57 (CH_2), 30.97 (CH_2), 38.68 (CH_2), 51.37 (OCH_3), 121.33 (C_q), 123.93 (C_q), 125.23 (C_q), 125.97 (C_q), 160.62 (C_q), 160.75 (C_q), 163.53 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{13}H_{17}N_2O_5]^- \equiv [M]^-$: 381.1132 Gefunden: 381.1222
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3214 [w], 2956 [w], 2932 [w], 2874 [w], 1719 [s], 1682 [s], 1567 [s], 1516 [s], 1440 [s], 1252 [s], 1086 [m], 776 [m], 614 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	149.8
86  $C_{15}H_{22}N_2O_5$ 310.35	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	0.86 (t, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_2CH_3), 1.08 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, $CHCH_3$), 1.28 (m, 4H, 2 CH_2), 1.41 (m, 2H, CH_2), 2.26 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (m, 1H, $NHCH$), 8.07 (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, $NHCH$), 12.05 (s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.73 (CH_3), 13.96 (CH_3), 20.55 (CH_3), 22.04 (CH_2), 27.90 (CH_2), 35.52 (CH_2), 44.62 (CH), 51.37 (OCH_3), 121.28 (C_q), 123.63 (C_q), 125.89 (C_q), 125.92 (C_q), 160.68 (C_q), 160.86 (C_q), 163.84 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{15}H_{21}N_2O_5]^- \equiv [M]^-$: 309.1459 Gefunden: 309.1478
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3244 [m], 2932 [m], 2859 [m], 1781 [w], 1702 [s], 1571 [s], 1533 [m], 1446 [m], 1381 [m], 1231 [m], 1157 [s], 1123 [m], 1081 [m], 1005 [m], 955 [m], 842 [m], 777 [m], 752 [m], 691 [m], 620 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	73.6
87  $C_{15}H_{22}N_2O_5$ 310.35	

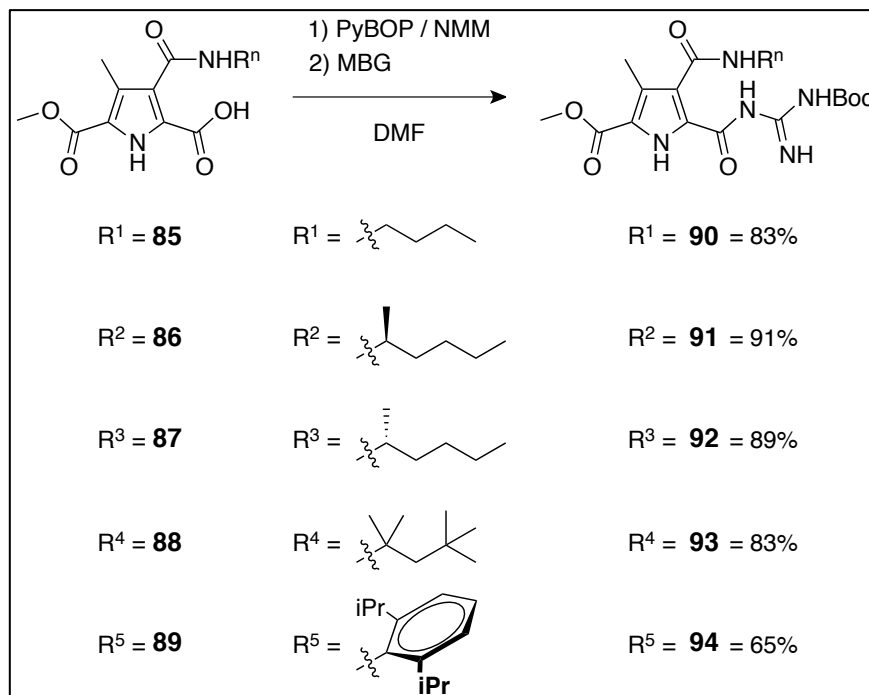
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	0.86 (t, 3H, ³ <i>J</i> = 6.6 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.08 (d, 3H, ³ <i>J</i> = 6.6 Hz, CHCH ₃), 1.28 (m, 4H, 2 CH ₂), 1.41 (m, 2H, CH ₂), 2.26 (s, 3H, CH ₃), 3.78 (s, 3H, OCH ₃), 3.92 (m, 1H, NHCH), 8.06 (d, 1H, ³ <i>J</i> = 8.1 Hz, NHCH), 12.06 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.74 (CH ₃), 13.97 (CH ₃), 20.57 (CH ₃), 22.05 (CH ₂), 27.91 (CH ₂), 35.53 (CH ₂), 44.60 (CH), 51.37 (OCH ₃), 121.28 (C _q), 123.62 (C _q), 125.88 (C _q), 125.96 (C _q), 160.68 (C _q), 160.87 (C _q), 163.82 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₅] [−] ≡ [M] [−] : 309.1459 Gefunden: 309.1557
IR (ν̃ _{max} /cm ^{−1})	3231 [w], 2930 [w], 2762 [w], 1699 [s], 1567 [s], 1507 [s], 1440 [s], 1262 [s], 1082 [m], 791 [m], 774 [m], 615 [m].
Schmp. (°C)	104.3

88  C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₅ 338.40	
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	0.96 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.37 (s, 6H, C(CH ₃) ₂), 1.79 (s, 2H, CH ₂), 2.31 (s, 3H, CH ₃), 3.78 (s, 3H, OCH ₃), 7.91 (s, 1H, NH), 11.99 (br.s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	11.00 (CH ₃), 28.96 (CH ₃), 31.21 (CH ₃), 50.46 (CH ₂), 51.37 (OCH ₃), 121.22 (C _q), 123.65 (C _q), 126.14 (C _q), 126.63 (C _q), 160.69 (C _q), 161.25 (C _q), 163.87 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₅] [−] ≡ [M] [−] : 337.1800 Gefunden: 337.1769
IR (ν̃ _{max} /cm ^{−1})	3257 [w], 2952 [w], 2161 [w], 1708 [s], 1562 [s], 1515 [s], 1442 [s], 1388 [m], 1366 [m], 1267 [s], 1222 [m], 1122 [m], 1078 [m], 962 [m], 775 [s], 625 [m].
Schmp. (°C)	145.5

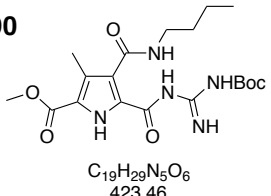
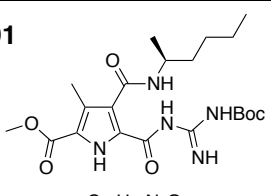
89  C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅ 386.44	
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.11 (d, 12H, ³ <i>J</i> = 6.9 Hz, 2 CH(CH ₃) ₂), 2.38 (s, 3H, CH ₃), 3.36 (m, 2H, 2 CH(CH ₃) ₂), 3.81 (s, 3H, OCH ₃), 7.15 (d, 2H, ³ <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 CH), 7.27 (m, 1H, CH), 9.63 (s, 1H, NH), 12.15 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.73 (CH ₃), 23.29 (CH ₃), 27.04 (CH), 51.49 (OCH ₃), 121.40 (C _q), 122.93 (CH), 123.69 (C _q), 123.73 (C _q), 126.50 (CH), 127.58 (C _q), 127.65 (C _q), 146.44 (C _q), 160.77 (C _q), 161.30 (C _q), 164.29 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₅] [−] ≡ [M] [−] : 385.1769 Gefunden: 385.1814

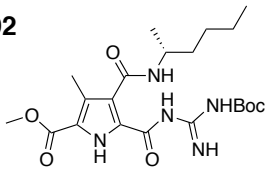
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	2962 [m], 2925 [m], 1679 [w], 1558 [m], 1497 [m], 1441 [s], 1383 [m], 1253 [s], 1164 [s], 1074 [s], 828 [m], 796 [s], 778 [m], 740 [m], 696 [m].
Schmp. (°C)	81.7

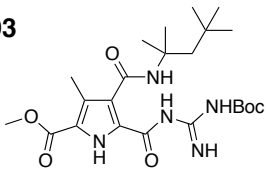
7.3.3.4 Synthese der Guanidin-Pyrrole 90–94

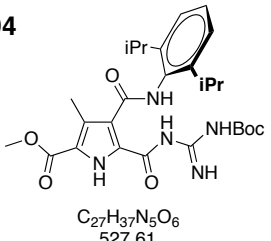


Zu einer gerührten Lösung bestehend aus den jeweiligen Pyrrolsäuren **85–89** (0.39 mmol, 1.0 äq) in DMF (10 ml) wurde PyBOP (302 mg, 0.58 mmol, 1.5 äq), und NMM (1 ml) zugegeben und diese Lösung 10 Minuten bei RT rühren gelassen. Anschließend wurde MBG (100 mg, 0.58 mmol, 1.5 äq) hinzugegeben und diese Lösung 12 Stunden bei RT gerührt, woraufhin sie in Wasser (200 ml) gegeben wurde. Dieses Gemisch wurde mit DCM (3 x mit je 200 ml) extrahiert und anschließend die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO_4 und destillativem Entfernen des Lösemittels konnten die Rohprodukte mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , EE/DCM = 1/2) gereinigt werden. Somit konnten die Produkte **90** (135 mg, 0.32 mmol, 83%), **91** (160 mg, 0.35 mmol, 91%), **92** (157 mg, 0.35 mmol, 89%), **93** (155 mg, 0.32 mmol, 83%) und **94** (78 mg, 0.15 mmol, 65%) als weiße Feststoffe isoliert werden.

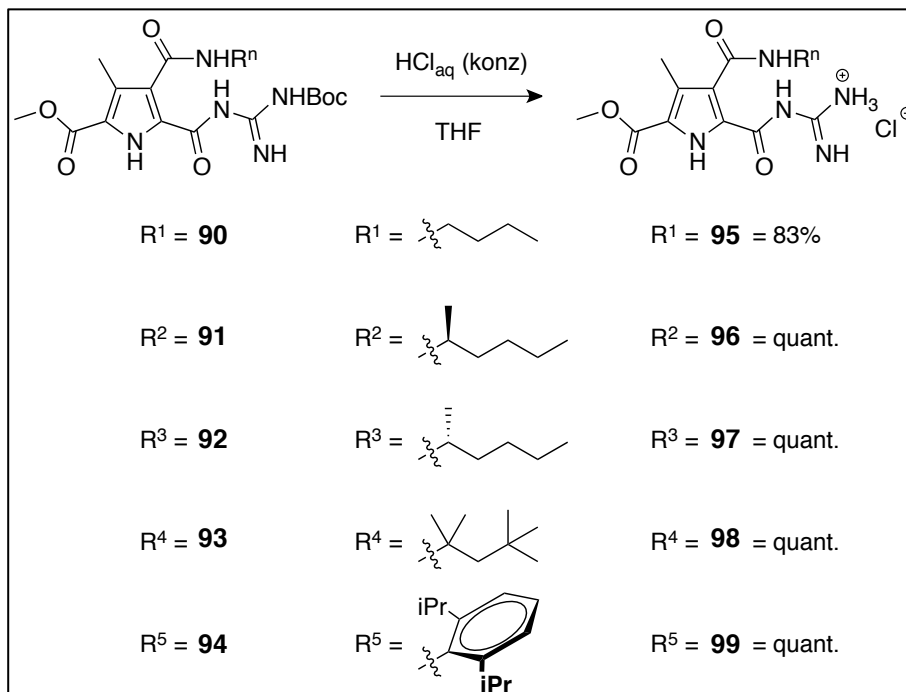
90  <p>$C_{19}H_{29}N_5O_6$ 423.46</p>	
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	0.95 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.42 (m, 4H, 2 CH_2), 1.54 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.61 (m, 2H, CH_2), 2.68 (s, 3H, CH_3), 3.39 (m, 2H, $NHCH_2$), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 8.65 (br.s, 1H, NH), 8.86 (br.s, 1H, NH), 9.67 (br.s, 1H, NH), 10.15 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	12.40 (CH_3), 14.01 (CH_3), 20.53 (CH_2), 28.15 (CH_3), 31.79 (CH_2), 39.30 (CH_2), 51.83 (OCH_3), 78.37 (C_q), 122.81 (C_q), 129.13 (C_q), 132.93 (C_q), 137.21 (C_q), 158.43 (C_q), 161.71 (C_q), 164.54 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{19}H_{30}N_5O_6]^+ \equiv [MH]^+$: 424.2191 Gefunden: 424.2300 Berechnet für $[C_{19}H_{29}N_5O_6Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 446.2112 Gefunden: 446.2112
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3375 [w], 3262 [w], 2928 [w], 2852 [w], 1724 [m], 1692 [m], 1625 [m], 1457 [m], 1534 [m], 1447 [w], 1234 [s], 1144 [m], 1090 [m], 884 [w], 756 [m], 619 [s].
Schmp. ($^{\circ}C$)	94.4
91  <p>$C_{21}H_{33}N_5O_6$ 451.52</p>	
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	0.89 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.21 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, $CHCH_3$), 1.35 (m, 6H, 3 CH_2), 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.66 (s, 3H, CH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (m, 1H, $CHCH_3$), 8.65 (br.s, 1H, NH), 8.94 (br.s, 1H, NH), 9.38 (br.s, 1H, NH), 10.12 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	12.35 (CH_3), 14.22 (CH_3), 21.03 (CH_3), 22.86 (CH_2), 28.13 (CH_3), 28.46 (CH_2), 36.76 (CH_2), 45.25 (CH), 51.80 (OCH_3), 77.36 (C_q), 120.52 (C_q), 120.78 (C_q), 123.04 (C_q), 129.08 (C_q), 158.46 (C_q), 161.46 (C_q), 163.84 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{21}H_{34}N_5O_6]^+ \equiv [MH]^+$: 452.2504 Gefunden: 452.2555 Berechnet für $[C_{21}H_{33}N_5O_6Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 474.2323 Gefunden: 474.2379
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	2933 [w], 2160 [w], 1977 [w], 1720 [m], 1626 [m], 1534 [m], 1439 [m], 1369 [m], 1240 [s], 1143 [m], 1080 [s], 843 [m], 777 [w], 757 [w], 630 [w].
Schmp. ($^{\circ}C$)	188.3

92  <p>$C_{21}H_{33}N_5O_6$ 451.52</p>	
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	0.88 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.21 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, $CHCH_3$), 1.33 (m, 6H, 3 CH_2), 1.50 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.59 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (q, 1H, $^3J = 6.9$ Hz, $CHCH_3$), 8.67 (br.s, 1H, NH), 8.94 (br.s, 1H, NH), 9.67 (br.s, 1H, NH), 10.15 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	12.59 (CH_3), 14.33 (CH_3), 20.97 (CH_3), 22.82 (CH_2), 28.23 (CH_3), 28.38 (CH_2), 36.72 (CH_2), 45.59 (CH), 51.52 (OCH_3), 81.28 (C_q), 120.21 (C_q), 120.62 (C_q), 122.89 (C_q), 128.34 (C_q), 158.43 (C_q), 161.23 (C_q), 163.85 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{21}H_{34}N_5O_6]^+ \equiv [MH]^+$: 452.2504 Gefunden: 452.2575 Berechnet für $[C_{21}H_{33}N_5O_6Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 474.2323 Gefunden: 474.2391
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3370 [w], 2954 [w], 1692 [m], 1580 [m], 1457 [m], 1375 [w], 1272 [s], 1206 [m], 1125 [m], 1086 [m], 957 [w], 882 [w], 748 [m], 615 [s].
Schmp. ($^{\circ}C$)	189.2

93  <p>$C_{23}H_{37}N_5O_6$ 479.57</p>	
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	1.00 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.54 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.90 (s, 2H, CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 8.63 (br.s, 1H, NH), 8.96 (br.s, 1H, NH), 9.26 (br.s, 1H, NH), 10.09 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	12.45 (CH_3), 28.15 (CH_3), 29.67 (CH_3), 31.62 (CH_3), 51.16 (CH_2), 51.80 (OCH_3), 81.32 ($C(CH_3)_3$), 120.46 (C_q), 123.05 (C_q), 124.38 (C_q), 128.77 (C_q), 158.35 (C_q), 161.69 (C_q), 163.71 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{23}H_{38}N_5O_6]^+ \equiv [MH]^+$: 480.2817 Gefunden: 480.2874 Berechnet für $[C_{23}H_{37}N_5O_6Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 502.2636 Gefunden: 502.2691
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3424 [m], 3358 [w], 2954 [w], 1698 [m], 1631 [s], 1590 [m], 1536 [m], 1449 [m], 1366 [m], 1308 [m], 1227 [s], 1150 [s], 1099 [m], 968 [m], 839 [m], 659 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	85.5

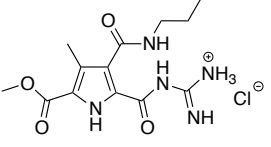
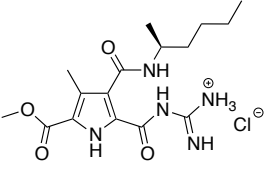
94  $C_{27}H_{37}N_5O_6$ 527.61	
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	1.20 (d, 12H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 $CH(CH_3)_2$), 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.70 (s, 3H, CH_3), 3.22 (m, 2H, 2 $CH(CH_3)_2$), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.18 (d, 2H, $^3J = 6.2$ Hz, 2 CH), 7.25 (m, 1H, CH), 8.50 (br.s, 1H, NH), 8.59 (br.s, 1H, NH), 8.79 (br.s, 1H, NH), 10.26 (br.s, 1H, NH), 11.27 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	12.51 (CH_3), 24.14 (CH), 28.11 (CH_3), 28.89 (CH_3), 51.91 (OCH_3), 84.71 ($C(CH_3)_3$), 120.77 (C_q), 122.52 (CH), 122.91 (C_q), 123.34 (C_q), 124.01 (CH), 129.32 (C_q), 132.76 (C_q), 146.54 (C_q), 148.04 (C_q), 158.50 (C_q), 163.57 (C_q), 171.66 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{27}H_{38}N_5O_6]^+ \equiv [MH]^+$: 528.2817 Gefunden: 528.2912 Berechnet für $[C_{27}H_{37}N_5O_6Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 550.2636 Gefunden: 550.2726
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3394 [w], 2960 [w], 2873 [w], 2166 [m], 2022 [w], 1720 [m], 1629 [m], 1532 [m], 1442 [m], 1233 [s], 1142 [s], 1079 [s], 910 [m], 828 [m], 776 [m], 738 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	48.2

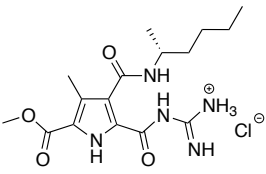
7.3.3.5 Synthese der Pyrrol-Chloride 95–99

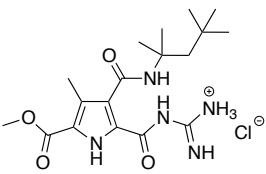


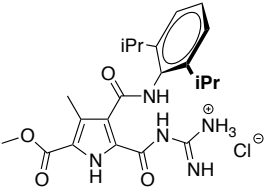
Eine Lösung bestehend aus den jeweiligen Guanidin-Pyrrolen **90–94** (0.38 mmol) in THF (5 ml) und konz. HCl_{aq} (2 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Nach destillativem

Entfernen der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert wodurch die Produkte **95** (113 mg, 0.32 mmol, 83%), **96** (147 mg, 0.38 mmol, quant.), **97** (147 mg, 0.38 mmol, quant.), **98** (158 mg, 0.38 mmol, quant.) und **99** (193 mg, 0.38 mmol, quant) als weiße Feststoffe isoliert werden konnten.

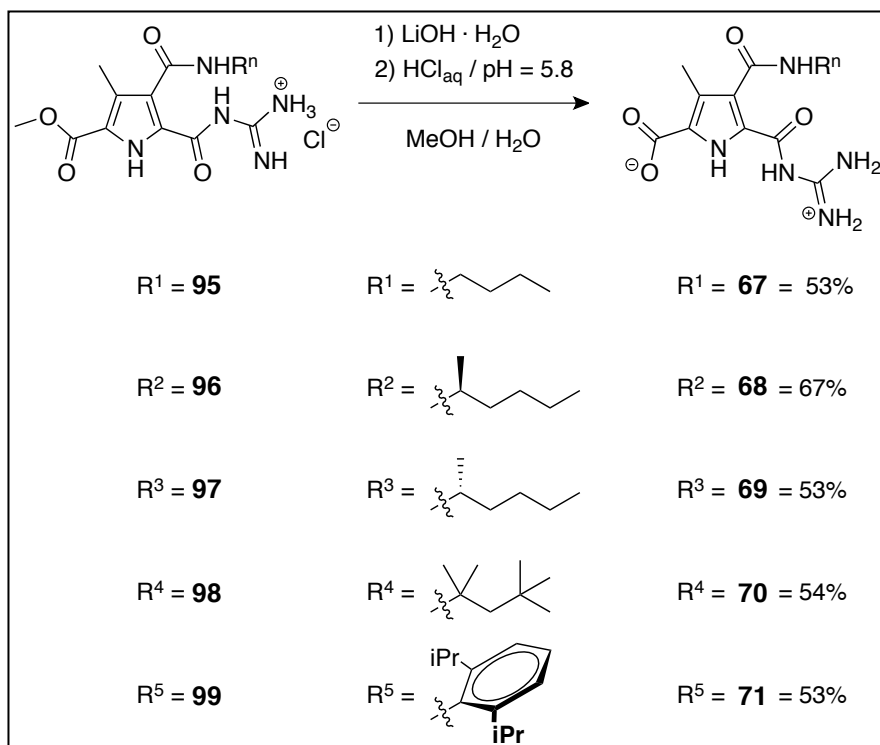
95  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_4$ 359.81	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	0.90 (t, 3H, $^3J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.34 (m, 2H, CH_2), 1.51 (m, 2H, CH_2), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.26 (q, 2H, $^3J = 6.0$ Hz, NHCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 8.43 (s, 1H, NHCH_2), 12.44 (br.s, 1H, NH_2), 12.63 (s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	10.94 (CH_3), 13.66 (CH_3), 19.64 (CH_2), 30.95 (CH_2), 39.00 (CH_2), 51.75 (OCH_3), 120.67 (C_q), 122.62 (C_q), 122.89 (C_q), 126.56 (C_q), 160.46 (C_q), 164.45 (C_q), 175.64 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4]^+ \equiv [\text{MH}]^+$: 324.1666 Gefunden: 324.1751 Berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 346.1486 Gefunden: 346.1575
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)	3353 [w], 3226 [w], 2930 [w], 1697 [m], 1562 [m], 1451 [w], 1271 [s], 1201 [m], 1183 [s], 1131 [s], 778 [w], 684 [m], 616 [m].
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	229.0
96  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4$ 387.86	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	0.86 (t, 3H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3), 1.13 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, CHCH_3), 1.29 (m, 4H, 2 CH_2), 1.44 (m, 2H, CH_2), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (m, 1H, NHCH), 8.24 (d, 1H, $^3J = 8.4$ Hz, NHCH_2), 8.50 (br.s, 2H, NH_2), 12.26 (s, H, NH), 12.62 (s, H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	10.91 (CH_3), 13.93 (CH_3), 20.38 (CH_3), 21.99 (CH_2), 27.95 (CH_2), 35.40 (CH_2), 45.17 (CH), 51.73 (OCH_3), 122.63 (C_q), 124.66 (C_q), 125.65 (C_q), 126.02 (C_q), 154.47 (C_q), 158.04 (C_q), 160.47 (C_q), 163.85 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 352.1979 Gefunden: 352.2026
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)	3310 [w], 3193 [w], 2932 [w], 2859 [w], 1780 [w], 1724 [m], 1553 [m], 1525 [m], 1448 [m], 1270 [s], 1139 [s], 774 [w], 699 [m], 642 [m].
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	99.9

97  <p>$C_{16}H_{26}ClN_5O_4$ 387.86</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	0.85 (t, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_2CH_3), 1.10 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz, $CHCH_3$), 1.28 (m, 4H, 2 CH_2), 1.43 (m, 2H, CH_2), 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (m, 1H, $NHCH$), 8.15 (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, $NHCH_2$), 8.42 (br.s, 2H, NH_2), 8.79 (br.s, 2H, NH_2), 12.53 (s, H, NH), 12.60 (s, H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.60 (CH_3), 14.02 (CH_3), 20.45 (CH_3), 22.07 (CH_2), 27.98 (CH_2), 35.50 (CH_2), 44.90 (CH), 51.74 (OCH_3), 122.35 (C_q), 123.69 (C_q), 125.85 (C_q), 127.63 (C_q), 155.07 (C_q), 159.02 (C_q), 160.45 (C_q), 163.48 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{16}H_{26}N_5O_4]^+ \equiv [MNa]^+$: 352.1979 Gefunden: 352.2026
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3311 [w], 3192 [w], 2931 [w], 2859 [w], 1779 [w], 1724 [m], 1558 [m], 1528 [m], 1450 [m], 1269 [s], 1139 [s], 778 [w], 700 [m], 643 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	100.3

98  <p>$C_{18}H_{30}ClN_5O_4$ 415.91</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	0.95 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.39 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.83 (s, 2H, CH_2), 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 7.86 (s, 1H, NH), 8.49 (br.s, 2H, NH_2), 8.71 (br.s, 2H, NH_2), 12.44 (s, 1H, NH), 12.55 (s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.83 (CH_3), 29.03 (CH_3), 31.16 (CH_3), 50.23 (CH_2), 51.72 (OCH_3), 122.37 (C_q), 123.89 (C_q), 126.06 (C_q), 126.69 (C_q), 154.87 (C_q), 159.21 (C_q), 160.48 (C_q), 164.04 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{18}H_{30}N_5O_4]^+ \equiv [MH]^+$: 380.2292 Gefunden: 380.2279 Berechnet für $[C_{18}H_{29}N_5O_4Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 402.2112 Gefunden: 402.2107
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3314 [w], 3141 [w], 2951 [w], 1692 [s], 1632 [m], 1570 [m], 1446 [m], 1270 [s], 1201 [m], 1123 [m], 1082 [m], 957 [w], 889 [w], 843 [w], 775 [m], 613 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	266.1

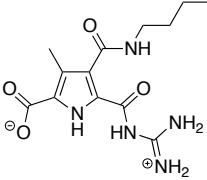
99  $C_{22}H_{30}ClN_5O_4$ 463.96	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.06 (d, 12H, $^3J = 6.6$ Hz, 2 $CH(CH_3)_2$), 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.22 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 7.18 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz, 2 CH), 7.27 (m, 1H, CH), 8.50 (br.s, 2H, NH_2), 8.71 (br.s, 2H, NH_2), 12.47 (br.s, 1H, NH), 12.76 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.82 (CH_3), 23.63 (CH_3), 28.67 (CH), 51.78 (OCH_3), 122.64 (C_q), 123.06 (CH), 123.63 (C_q), 126.24 (C_q), 127.80 (CH), 127.94 (C_q), 131.84 (C_q), 154.86 (C_q), 159.59 (C_q), 160.56 (C_q), 164.80 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{22}H_{30}N_5O_4]^+ \equiv [MH]^+$: 428.2292 Gefunden: 428.2357 Berechnet für $[C_{22}H_{29}N_5O_4Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 450.2112 Gefunden: 450.2174
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3229 [m], 2959 [m], 2932 [m], 1705 [s], 1644 [s], 1536 [w], 1450 [m], 1272 [s], 1238 [s], 1181 [m], 1120 [m], 1083 [m], 827 [m], 776 [m], 736 [m], 699 [m], 629 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	259.7

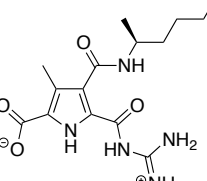
7.3.3.6 Synthese der monovalenten Zwitterionen 67–71

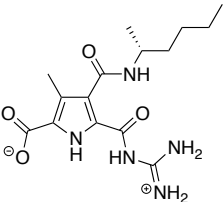
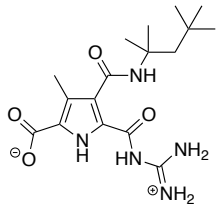


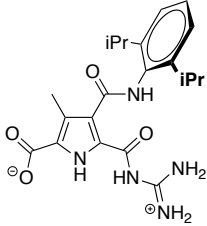
Eine Lösung bestehend aus dem jeweiligen Pyrrol-Chlorid **95–99** (0.36 mmol, 1.0 äq) und Lithiumhydroxid Monohydrat (91 mg, 16.7 mmol, 6 äq) in einem Methanol/Wasser

Gemisch (20 ml, 1/1) wurde bei RT für 12 Stunden gerührt. Anschließend wurden die Lösemittel destillativ entfernt und das Feststoffgemisch erneut in Wasser (10 ml) gelöst. Nach Einstellen des pH-Wertes auf 5.8 konnten die ausgefallenen Rohprodukte abfiltriert und gründlich mit Wasser, Et₂O und CHCl₃ gewaschen werden. Nach Trocknen mit Phosphorpentoxid konnten die Zwitterionen **67** (59 mg, 0.19 mmol, 53%), **68** (81 mg, 0.24 mmol, 67%), **69** (64 mg, 0.19 mmol, 53%), **70** (71 mg, 0.20 mmol, 54%) und **71** (79 mg, 0.19 mmol, 53%) als graue Pulver isoliert werden.

67  $C_{13}H_{19}N_5O_4$ 309.32	
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	0.90 (t, 3H, ³ <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.34 (m, 2H, CH ₂), 1.46 (m, 2H, CH ₂), 2.24 (br.s, 3H, CH ₃), 3.17 (q, 2H, ³ <i>J</i> = 3.6 Hz, NHCH ₂), 8.02 (br.s, 1H, NHCH ₂), 8.22 (br.s, 2H, NH ₂), 9.91 (br.s, 2H, NH ₂), 12.76 (s, 1H, NH), 14.69 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (125 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	13.73 (CH ₃), 19.65 (CH ₂), 31.15 (CH ₂), 38.40 (CH ₂), 164.59 (C _q).
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₃ H ₂₀ N ₅ O ₄] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 310.1510 Gefunden: 310.1539 Berechnet für [C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 332.1329 Gefunden: 332.1352
IR ($\tilde{\nu}_{\max}$ /cm ⁻¹)	3154 [m], 1725 [w], 1661 [m], 1597 [m], 1445 [w], 1355 [w], 1314 [w], 1267 [w], 1067 [s], 957 [w], 815 [m], 762 [m], 706 [m].
Schmp. (°C)	284.9 (Zersetzung)

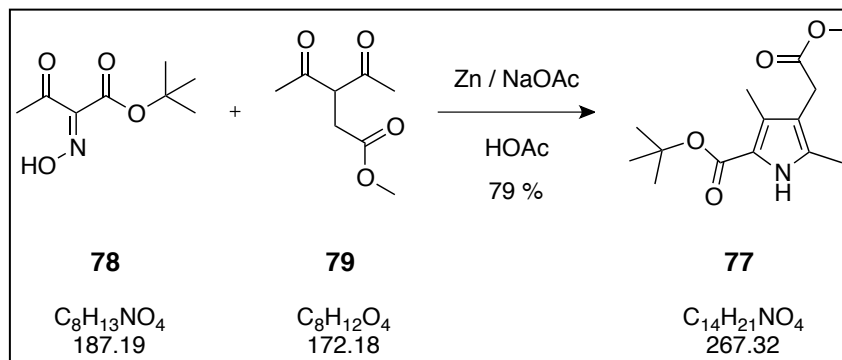
68  $C_{15}H_{23}N_5O_4$ 337.37	
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	0.87 (br.s, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.09 (d, 3H, ³ <i>J</i> = 5.7 Hz, CHCH ₃), 1.34 (m, 4H, 2 CH ₂), 1.40 (m, 2H, CH ₂), 2.23 (s, 3H, CH ₃), 3.90 (m, 1H, NHCH), 7.85 (br.s, 1H, NHCH ₂), 8.00 (br.s, 2H, NH ₂), 9.91 (br.s, 2H, NH ₂), 12.71 (s, 1H, NH), 14.71 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (125 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	9.99 (CH ₃), 14.02 (CH ₃), 20.57 (CH ₃), 22.07 (CH ₂), 27.90 (CH ₂), 35.63 (CH ₂), 44.14 (CH), 163.86 (C _q).
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₅ H ₂₄ N ₅ O ₄] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 338.1823 Gefunden: 338.1862

	Berechnet für $[C_{15}H_{23}N_5O_4Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 360.1642 Gefunden: 360.1665
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3161 [m], 2930 [w], 2859 [w], 1723 [w], 1654 [m], 1602 [m], 1573 [m], 1437 [s], 1340 [s], 1263 [s], 1206 [s], 1089 [w], 813 [m], 706 [m], 618 [m].
Schmp. (°C)	293.4 (Zersetzung)
69  $C_{15}H_{23}N_5O_4$ 337.37	
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	0.87 (br.s, 3H, CH_2CH_3), 1.09 (d, 3H, $^3J = 5.7$ Hz, CHCH_3), 1.34 (m, 4H, 2 CH_2), 1.40 (m, 2H, CH_2), 2.23 (s, 3H, CH_3), 3.90 (m, 1H, NHCH), 7.85 (br.s, 1H, NHCH_2), 8.00 (br.s, 2H, NH_2), 9.91 (br.s, 2H, NH_2), 12.71 (s, 1H, NH), 14.71 (s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	9.99 (CH_3), 14.02 (CH_3), 20.57 (CH_3), 22.07 (CH_2), 27.90 (CH_2), 35.63 (CH_2), 44.14 (CH), 163.86 (C_q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für $[C_{15}H_{24}N_5O_4]^+ \equiv [MH]^+$: 338.1823 Gefunden: 338.1858 Berechnet für $[C_{15}H_{23}N_5O_4Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 360.1642 Gefunden: 360.1669
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3160 [m], 2930 [w], 2859 [w], 1723 [w], 1654 [m], 1602 [m], 1573 [m], 1437 [s], 1340 [s], 1263 [s], 1206 [s], 1089 [w], 813 [m], 706 [m], 618 [m].
Schmp. (°C)	293.4 (Zersetzung)
70  $C_{17}H_{27}N_5O_4$ 365.43	
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm)	0.97 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.79 (s, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 7.93 (br.s, 1H, NH), 7.93 (br.s, 2H, NH_2), 9.85 (br.s, 2H, NH_2), 12.50 (s, 1H, NH), 14.61 (s, 1H, NH).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für $[C_{17}H_{28}N_5O_4]^+ \equiv [MH]^+$: 366.2136 Gefunden: 366.2168 Berechnet für $[C_{17}H_{27}N_5O_4Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 388.1955 Gefunden: 388.1978
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3166 [w], 2949 [w], 1722 [w], 1653 [m], 1605 [m], 1572 [m], 1438 [m], 1347 [s], 1307 [m], 1263 [s], 1205 [m], 1087 [w], 957 [w], 840 [w], 813 [m], 615 [m].
Schmp. (°C)	253.8 (Zersetzung)

71  $C_{21}H_{27}N_5O_4$ 413.47	
1H -NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.15 (s, 12H, 2 $CH(CH_3)_2$), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.41 (m, 2H, 2 $CH(CH_3)_2$), 7.17 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz, 2 CH), 7.26 (t, 1H, $^3J = 7.5$ Hz, CH), 8.00 (br.s, 2H, NH_2), 9.72 (br.s, 1H, NH), 9.72 (br.s, 2H, NH_2), 12.64 (s, 1H, NH), 14.70 (s, 1H, NH).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für $[C_{21}H_{28}N_5O_4]^+ \equiv [MH]^+$: 414.2136 Gefunden: 414.2163 Berechnet für $[C_{21}H_{27}N_5O_4Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 436.1955 Gefunden: 436.1990
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3149 [w], 2963 [w], 1720 [w], 1666 [s], 1580 [m], 1433 [s], 1333 [s], 1270 [s], 1208 [m], 1078 [m], 954 [w], 868 [w], 827 [m], 812 [m], 739 [m], 707 [m], 615 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	285.4 (Zersetzung)

7.3.4 Synthese des nicht konjugierten Zwitterions 72

7.3.4.1 Synthese des Dimethyl-Pyrrols 77

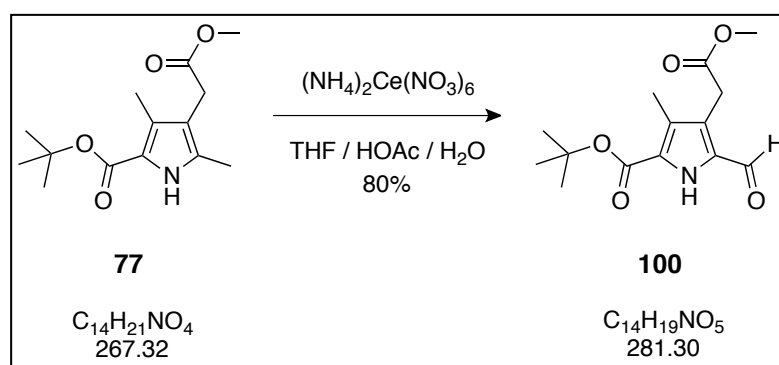


In eine 60 °C heiße Lösung bestehend aus dem *tert*-Butyl-acetoacetat-oxim^[146] **78** (3.80 g, 20.3 mmol, 1.0 äq), dem Diketon^[147] **79** (4.90 g, 28.5 mol, 1.4 äq) und Natriumacetat (4.17 g, 50.8 mol, 2.5 äq) in Eisessig (25 ml) wurde Zink (3.30 g, 50.8 mol, 2.5 äq) so zugegeben, dass die Temperatur des Gemisches 90 °C nicht überstieg. Diese Lösung wurde anschließend, nach 2 weiteren Stunden des Rührens bei 90 °C, in Eiswasser (250 ml) gegossen und der entstandene weiße Feststoff wurde abfiltriert. Das Pulver wurde daraufhin erneut in heißem Methanol gelöst und nach Abfiltrieren des überschüssigen Zinks mit Wasser (250 ml) ausgefällt. Abfiltrieren und Trocknen des

weißen Pulvers mit Phosphorpentoxid ergab das Produkt **77** (4.29 g, 16.0 mmol, 79%) als weißes Pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 3.38 (s, 2H, CH_2), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 8.73 (s, 1H, NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	10.76 (CH_3), 11.66 (CH_3), 28.68 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.16 (CH_2), 52.01 (OCH_3), 80.41 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 114.32 (C_q), 118.59 (C_q), 126.71 (C_q), 130.11 (C_q), 161.35 (C_q), 172.44 (C_q).
HR-MS (ESI) (CHCl_3 , m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4]^+ \equiv [\text{MH}]^+$: 268.1543 Gefunden: 268.1574 Berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 290.1363 Gefunden: 290.1404
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)	3305 [s], 2922 [w], 1732 [m], 1662 [s], 1438 [m], 1366 [w], 1279 [m], 1152 [s], 1094 [m], 995 [m], 916 [m], 773 [m], 747 [m].
Schmp. ($^\circ\text{C}$)	125.7

7.3.4.2 Synthese des Aldehyds **100**

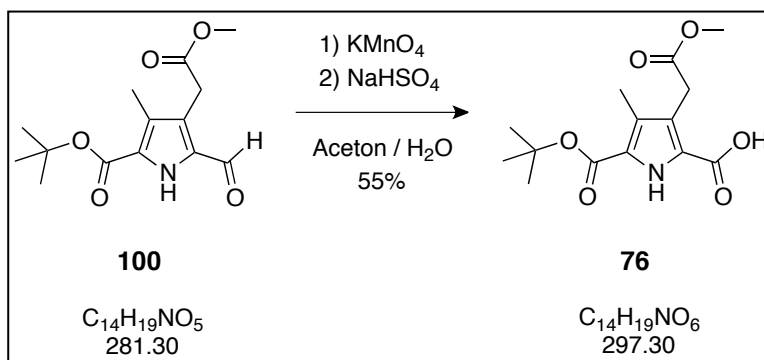


In eine Mischung bestehend aus dem Dimethyl-Pyrrol **77** (1.20 g, 4.49 mmol, 1.0 äq), in THF (47 ml), Eisessig (12 ml) und Wasser (12 ml) wurde Cer-Ammonium-Nitrat (21.23 g, 38.6 mol, 8.6 äq) in Einem zugegeben. Nach Rühren für 2 Stunden bei RT wurde die Lösung mit Wasser (200 ml) verdünnt und anschließend mit EE (3 x mit je 150 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden daraufhin zunächst mit Wasser (2 mal je 200 ml), anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (150 ml) dann wieder mit Wasser (200 ml) und abschließend mit ges. NaCl -Lsg. (100 ml) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit MgSO_4 wurde das Lösemittel destillativ entfernt und somit konnte das Produktes **100** (1.01 g, 3.59 mmol, 80%) als gelbliches Pulver isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	1.57 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.27 (s, 3H, CH_3), 3.69 (s, 2H, CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 9.59 (br.s, 1H, NH), 9.76 (s, 1H, COH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	9.96 (CH_3), 28.45 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.54 (CH_2), 52.49 (OCH_3), 82.56 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.68 (C_q), 125.97 (C_q), 126.90 (C_q), 129.99 (C_q), 160.20 (C_q), 171.00 (C_q), 179.43 (COH).

HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₄ H ₁₉ NO ₅ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : Gefunden:	304.1155 304.1210
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}$ /cm ⁻¹)	3287 [w], 2954 [w], 2924 [w], 2852 [w], 1701 [s], 1666 [s], 1560 [w], 1457 [w], 1368 [m], 1253 [s], 1151 [s], 1080 [m], 1000 [m], 842 [m], 780 [m].	
Schmp. (°C)	41.4	

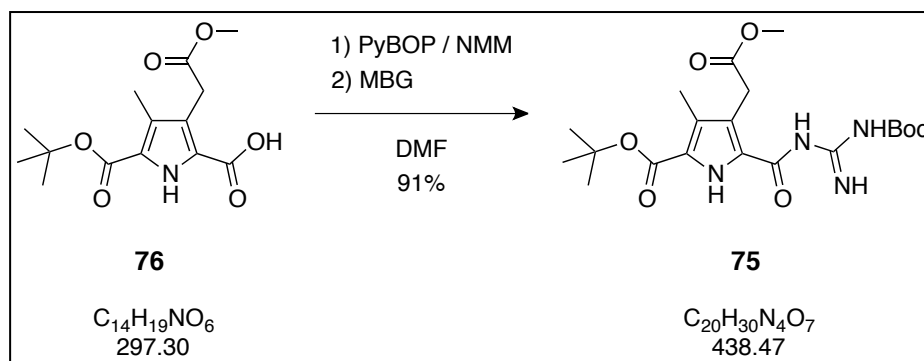
7.3.4.3 Synthese des Pyrrolsäure 76



In eine Lösung bestehend aus dem Aldehyd **100** (1.26 g, 4.49 mmol, 1.0 äq), Aceton (20 ml), *t*-BuOH (10 ml) und einer 5%-igen KH₂PO₄-Lsg. (10 ml) wurde Kaliumpermanganat (2.34 g, 14.8 mol, 3.3 äq) portionsweise zugegeben. Diese Lösung wurde 2 Stunden bei RT gerührt bis eine DC Kontrolle vollständige Umsetzung des Eduktes bestätigte. Die braune Lösung wurde dann über Cellite abfiltriert und der Filtrückstand mit Aceton (20 ml) gewaschen. Anschließend wurde das gelbliche Filtrat mit Wasser (150 ml) versehen und mit EE (150 ml) überschichtet. Nun wurde so viel NaHSO₄-Lsg. (10 gew.%) zugegebene, bis die wässrige Phase einen pH von 3–4 hatte. Daraufhin wurde die wässrige Phase mit EE (3 x je 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 2 x mit je 100 ml) gewaschen. Durch Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ und anschließendem Abdestillieren des Lösemittels konnte das Produkt **76** (734 mg, 2.47 mmol, 55%) als gelbliches Pulver isoliert werden.

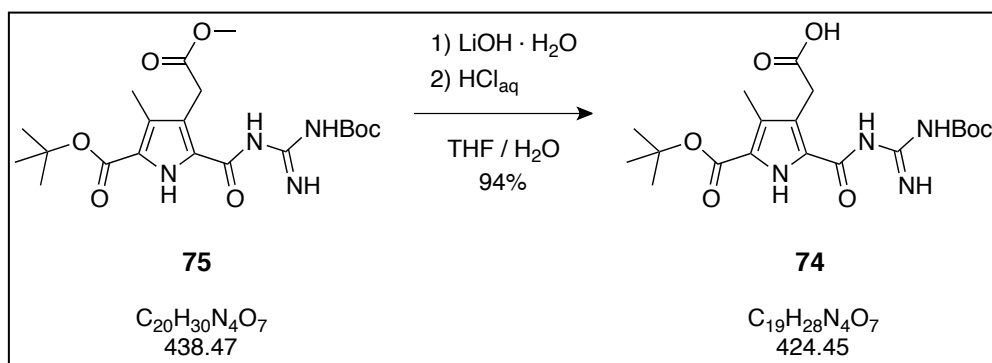
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.52 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.13 (s, 3H, CH ₃), 3.58 (s, 3H, OCH ₃), 3.78 (s, 2H, CH ₂), 11.51 (br.s, 1H, NH).		
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	9.93 (CH ₃), 27.98 (C(CH ₃) ₃), 29.66 (CH ₂), 51.52 (OCH ₃), 80.68 (C(CH ₃) ₃), 122.58 (C _q), 122.80 (C _q), 125.89 (C _q), 129.27 (C _q), 159.92 (C _q), 161.70 (C _q), 171.28 (C _q).		
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₄ H ₁₈ NO ₆] [−] ≡ [M] [−] : Gefunden:	296.1140 296.1157	
IR (ν̃ _{max} /cm ^{−1})	3327 [m], 2977 [w], 2936 [w], 1732 [m], 1694 [s], 1659 [s], 1567 [w], 1462 [w], 1369 [m], 1275 [s], 1248 [s], 1139 [s], 1000 [m], 925 [m], 838 [m], 783 [m], 749 [m], 726 [m].		

Schmp. (°C)	152.0
-------------	-------

7.3.4.4 Synthese des Guanidin-Pyrrols **75**

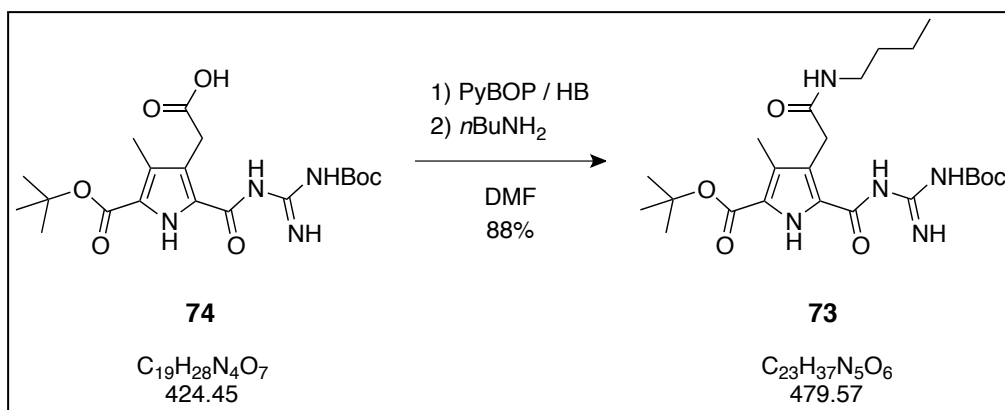
Zu einer gerührten Lösung bestehend aus der Pyrrolsäure **76** (730 mg, 2.45 mmol, 1.0 äq) in DMF (20 ml) wurde PyBOP (1.92 mg, 3.68 mmol, 1.5 äq) und NMM (2 ml) zugegeben und diese Lösung für 10 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde MBG (586 mg, 3.68 mmol, 1.5 äq) hinzugegeben und nach weiteren 12 Stunden des Rührens bei RT in Wasser (200 ml) gegossen. Diese Lösung wurde mit DCM (3 x mit je 200 ml) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels konnten das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EE/DCM = 1/2) gereinigt werden. Somit konnten das Produkt **75** (975 mg, 2.22 mmol, 91%) als weißer Feststoff isoliert werden.

¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	1.52 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.57 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.26 (s, 3H, CH ₃), 3.66 (s, 3H, OCH ₃), 3.85 (s, 2H, CH ₂), 8.34 (br.s, 1H, NH), 9.55 (br.s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	10.33 (CH ₃), 26.34 (CH ₂), 28.18 (C(CH ₃) ₃), 28.58 (C(CH ₃) ₃), 52.06 (OCH ₃), 81.44 (C(CH ₃) ₃), 121.17 (C _q), 121.40 (C _q), 122.43 (C _q), 126.98 (C _q), 158.10 (C _q), 159.70 (C _q), 160.74 (C _q), 168.08 (C _q), 173.43 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , m/z)	Berechnet für [C ₂₀ H ₃₁ N ₄ O ₇] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 439.2187 Gefunden: 439.2249 Berechnet für [C ₂₀ H ₃₀ N ₄ O ₇ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 461.2007 Gefunden: 461.2065
IR (ν̃ _{max} /cm ⁻¹)	3445 [w], 2926 [w], 1723 [m], 1701 [m], 1635 [m], 1555 [m], 1455 [m], 1457 [w], 1368 [m], 1291 [m], 1214 [m], 1137 [s], 1081 [m], 837 [s], 752 [m].
Schmp. (°C)	142.2

7.3.4.5 Synthese des Pyrrolsäure **74**

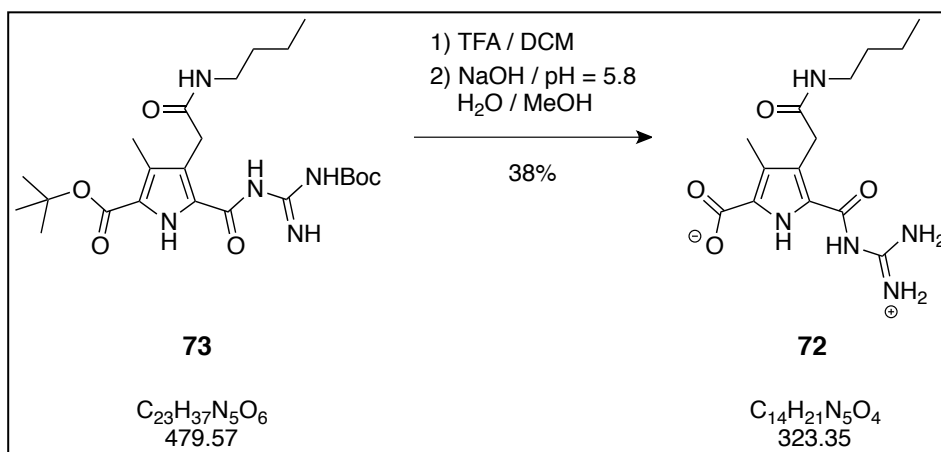
In eine Lösung bestehend aus dem Guanidin-Pyrrol **75** (967 mg, 2.22 mmol, 1.0 äq), THF (40 ml) und Wasser (10 ml) wurde Lithiumhydroxid Monohydrat (185 mg, 4.40 mmol, 2 äq) zugegeben und 12 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit EE (100 ml) überschichtet. Nun wurde so viel NaHSO₄-Lsg. (10 gew.%) zugegebene, bis die wässrige Phase einen pH von 3–4 hatte. Daraufhin wurde die wässrige Phase mit EE (3 x je 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 2 x mit je 100 ml) gewaschen. Durch Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ und anschließendem Abdestillieren des Lösemittels konnte das Produkt **74** (879 mg, 2.07 mmol, 94%) als farbloses Pulver isoliert werden.

¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.48 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.54 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.12 (s, 3H, CH ₃), 3.85 (s, 2H, CH ₂), 8.58 (br.s, 1H, NH), 9.43 (br.s, 1H, NH), 10.50 (br.s, 1H, NH), 11.41 (br.s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.00 (CH ₃), 27.71 (C(CH ₃) ₃), 27.98 (C(CH ₃) ₃), 30.10 (CH ₂), 80.60 (C(CH ₃) ₃), 81.92 (C(CH ₃) ₃), 122.45 (C _q), 122.68 (C _q), 123.33 (C _q), 125.89 (C _q), 157.82 (C _q), 160.18 (C _q), 161.79 (C _q), 170.30 (C _q), 172.53 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₉ H ₂₇ N ₄ O ₇] [−] ≡ [M] [−] : 423.1885 Gefunden: 423.1906
IR (ν̃ _{max} /cm ^{−1})	3344 [w], 2928 [w], 1686 [m], 1611 [m], 1456 [m], 1367 [m], 1279 [m], 1242 [s], 1138 [s], 1077 [s], 1016 [m], 840 [s], 778 [m], 753 [m], 666 [m].
Schmp. (°C)	144.5

7.3.4.6 Synthese des Pyrrols **73**

Zu einer Lösung bestehend aus der Pyrrolsäure **74** (132 mg, 0.31 mmol, 1.0 äq) in DMF (10 ml) wurde PyBOP (243 mg, 0.47 mmol, 1.5 äq) und NMM (0.5 ml) gegeben. Diese Lösung wurde 10 Minuten bei RT gerührt und anschließend wurde *n*-Butyl-Amin (45 mg, 0.62 mmol, 2.0 äq) hinzugegeben. Dieses Gemisch wurde 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend in Wasser (100 ml) gegeben. Diese Lösung wurde mit DCM (3 x mit je 100 ml) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 125 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit $MgSO_4$ und destillativem Entfernen des Lösemittels konnte das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , EE/DCM = 1/1) gereinigt werden. Somit konnte das Produkt **73** (13 mg, 0.27 mmol, 88%) als weißer Feststoffe isoliert werden.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	0.94 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.38 (m, 2H, CH_2), 1.48 (m, 2H, CH_2), 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.58 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 3.41 (m, 2H, $NHCH_2$), 3.72 (s, 2H, CH_2), 8.48 (br.s, 1H, NH), 8.77 (br.s, 2H, NH), 9.16 (br.s, 1H, NH), 9.65 (br.s, 1H, NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	10.36 (CH_3), 13.87 (CH_3), 20.12 (CH_2), 28.16 ($C(CH_3)_3$), 28.55 ($C(CH_3)_3$), 31.72 (CH_2), 39.25 (CH_2), 77.16 (CH_2), 81.76 ($C(CH_3)_3$), 84.20 ($C(CH_3)_3$), 117.27 (C_q), 121.35 (C_q), 125.62 (C_q), 127.14 (C_q), 153.03 (C_q), 158.32 (C_q), 160.77 (C_q), 161.18 (C_q), 172.20 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{23}H_{38}N_5O_6]^+ \equiv [MH]^+$: 480.2817 Gefunden: 480.2876 Berechnet für $[C_{23}H_{37}N_5O_6Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 502.2636 Gefunden: 502.2696
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	2932 [w], 2160 [w], 2011 [w], 1695 [m], 1622 [m], 1529 [m], 1454 [m], 1367 [m], 1296 [m], 1236 [m], 1142 [s], 847 [m], 753 [m], 661 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	90.6

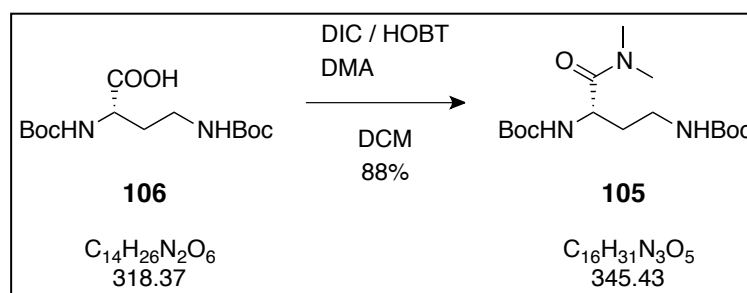
7.3.4.7 Synthese des nicht konjugierten Zwitterions **72**

Eine Lösung bestehend aus dem Pyrrol **73** (118 mg, 0.25 mmol), TFA (5 ml) und DCM (10 ml) wurde bei RT für 12 Stunden gerührt. Daraufhin wurden die Lösemittel destillativ entfernt und das Feststoffgemisch mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert. Anschließend wurde das Rohprodukt erneut in basischem Wasser (NaOH, pH = 2, 20 ml) gelöst und der pH-Wert auf 5.8 eingestellt. Daraufhin konnte das ausgefallene Rohprodukt abfiltriert und gründlich mit Wasser, Et₂O und CHCl₃ gewaschen werden. Nach Trocknen mit Phosphorpentoxid konnte das Zwitterion **72** (31 mg, 0.1 mmol, 42%) als graues Pulver isoliert werden.

¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	0.84 (t, 3H, ³ <i>J</i> = 7.2 Hz, CH ₂ CH ₃), 1.23 (m, 2H, CH ₂), 1.32 (m, 2H, CH ₂), 2.20 (s, 3H, CH ₃), 3.00 (q, 2H, ³ <i>J</i> = 6.6 Hz, NHCH ₂), 3.69 (s, 2H, CH ₂), 7.33 (br.s, 1H, NHCH ₂), 7.99 (br.s, 2H, NH ₂), 10.10 (br.s, 2H, NH ₂), 12.72 (s, 1H, NH), 14.70 (s, 1H, NH).
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₁₄ H ₂₂ N ₅ O ₄] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 324.1666 Gefunden: 324.1694 Berechnet für [C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 346.1486 Gefunden: 346.1509
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}$ /cm ⁻¹)	3312 [m], 3190 [m], 2921 [m], 2852 [m], 1717 [m], 1632 [m], 1595 [m], 1536 [m], 1455 [m], 1343 [s], 1268 [s], 1091 [m], 959 [m], 913 [m], 810 [s], 710 [s], 619 [s].
Schmp. (°C)	269.4 (Zersetzung)

7.3.5 Synthese der divalenten Zwitterionen 43 und 101–102

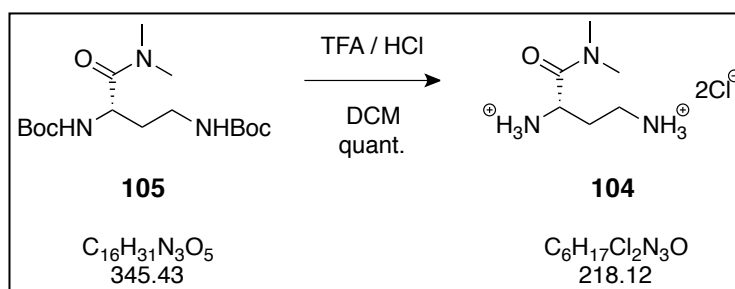
7.3.5.1 Synthese des Di-Boc geschützten Dimethylamid Linkers 105



Zu einer Lösung bestehend aus der Di-Boc geschützte Säure **106** (1.83 g, 5.74 mmol, 1.0 äq), DIC (1.45 g, 11.47 mmol, 2.0 äq) und HOBT (1.76 g, 11.47 mmol, 2.0 äq) in DCM (10 ml) wurde nach 10 minütigem Rühren bei RT, Dimethyl-Amin (517 mg, 11.47 mmol, 2.0 äq, 40 wt% wässrige Lösung) gegeben. Diese Lösung wurde zusätzlich 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend das Lösemittel destillativ entfernt. Der so erhaltene Feststoff wurde in Wasser (40 ml) aufgenommen und mit EE (3 x mit je 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit 1M NaHSO₄-Lsg., Wasser, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 100 ml) gewaschen. Nachdem das Lösemittel zunächst mit MgSO₄ getrocknet wurde konnte nach dessen destillativem Entfernen das Produkt **105** (1.74 g, 5.05 mmol, 88%) als weißer Feststoff isoliert werden.

¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	1.40 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.41 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.93 (t, 2H, ³ J = 9.6 Hz, CH ₂), 2.93 (s, 3H, NCH ₃), 2.99 (s, 3H, NCH ₃), 3.40 (m, 2H, CH ₂), 4.61 (m, 1H, CH), 5.45 (s, 1H, NH), 5.60 (d, 1H, ³ J = 7.8 Hz, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	24.70 (CH ₂), 28.41 (C(CH ₃) ₃), 28.49 (C(CH ₃) ₃), 33.70 (CH ₂), 35.81 (NCH ₃), 36.84 (NCH ₃), 47.89 (CH), 79.85 (C(CH ₃) ₃), 156.15 (C _q), 156.26 (C _q), 171.94 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , m/z)	Berechnet für [C ₁₆ H ₃₂ N ₃ O ₅ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 368.2156 Gefunden: 368.2199
IR (ν _{max} /cm ⁻¹)	3338 [m], 2974 [m], 2931 [m], 1698 [m], 1640 [m], 1497 [m], 1364 [m], 1246 [m], 1163 [s], 1047 [m], 865 [w], 632 [m].
Schmp. (°C)	128.0

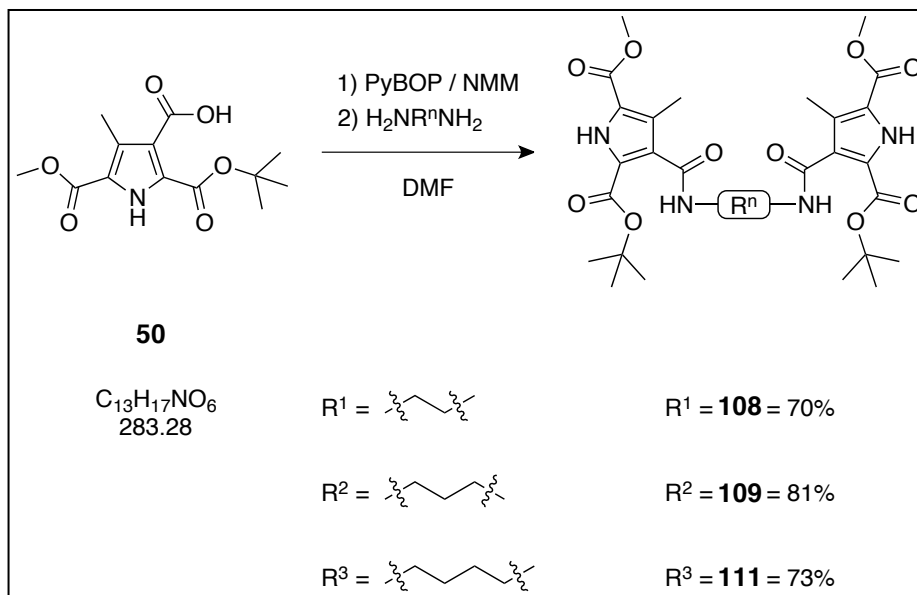
7.3.5.2 Synthese des Dimethylamid-Diamin Linkers 104



Eine Lösung bestehend aus dem Di-Boc geschützten Dimethylamid Linker **105** (2.20 g, 6.37 mmol), TFA (6 ml), konz HCl_{aq} (4 ml) und DCM (20 ml) wurde 3 Stunden bei RT gerührt. Nach destillativem Entfernen der Lösemittel und anschließender Lyophilisierung mit 5%-iger HCl_{aq} wurde das Rohprodukt erneut in wenig MeOH aufgenommen. Durch Verdünnen der Lösung mit Et₂O und anschließendem Filtrieren konnte das Produkt **104** (1.39 g, 6.37 mmol, quant.) als weißer Feststoff isoliert werden.

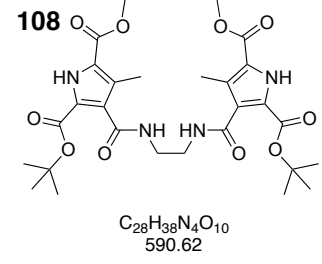
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	2.03 (m, 2H, CH ₂), 2.88 (s, 3H, CH ₃), 2.95 (m, 2H, CH ₂), 3.07 (s, 3H, CH ₃), 3.82 (s, 3H, CH ₃), 4.55 (t, 1H, ³ <i>J</i> = 3.6 Hz, CH), 8.44 (br.s, 3H, NH ₃), 8.48 (br.s, 3H, NH ₃).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	27.79 (CH ₂), 34.81 (CH ₂), 35.44 (NCH ₃), 36.77 (NCH ₃), 47.47 (CH), 167.73 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₆ H ₁₆ N ₃ O] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 146.1288 Gefunden: 146.1300
IR (ν̃ _{max} /cm ⁻¹)	3365 [m], 2848 [s], 2049 [w], 1659 [s], 1641 [m], 1611 [m], 1488 [s], 1460 [s], 1380 [m], 1252 [m], 1142 [m], 1072 [m], 980 [m], 957 [m], 903 [m], 813 [m], 760 [m], 738 [m].
Schmp. (°C)	104.7

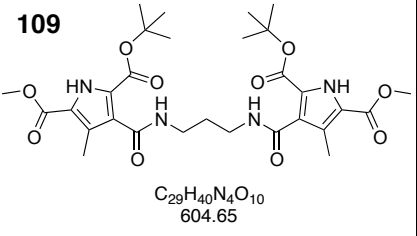
7.3.5.3 Synthese der Di-Pyrrole 108, 109 und 111

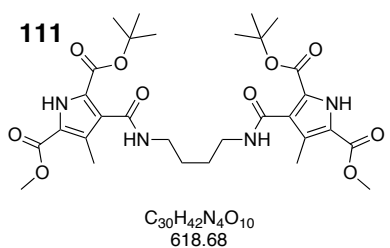


Zu einer Lösung bestehend aus der 3-Pyrrolsäure **50** (1.00 g, 3.53 mmol, 2.0 äq) in DMF (15 ml) wurde PyBOP (2.70 g, 5.30 mmol, 3.0 äq) und NMM (2.0 ml) gegeben. Diese Lösung wurde 10 Minuten bei RT gerührt, wonach das erforderliche Amin (1.77 mmol, 1.0 äq) hinzugegeben wurde. Dieses Gemisch wurde 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend in Wasser (200 ml) gegossen. Diese Lösung wurde mit DCM (3 x mit je 200 ml) extrahiert und daraufhin wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser

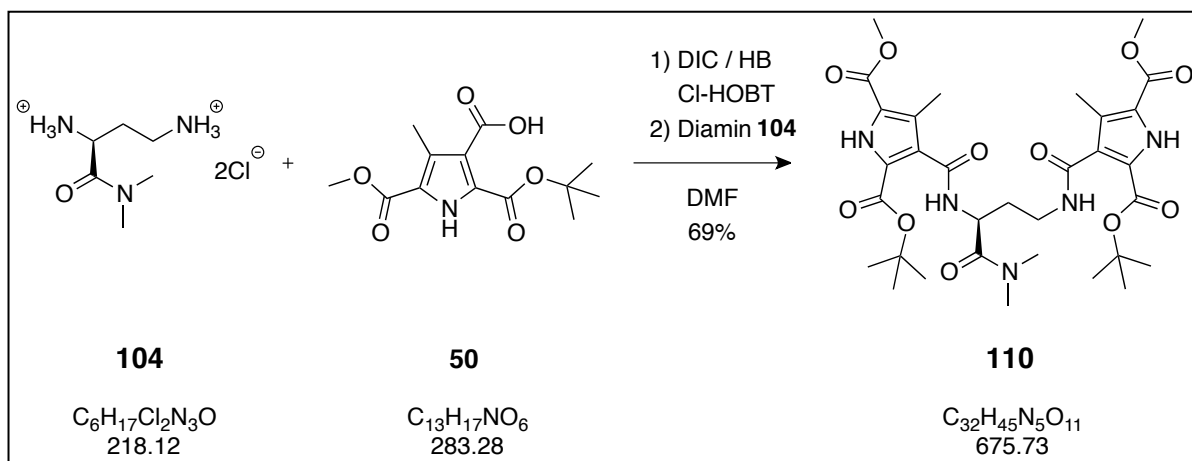
und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO_4 und destillativem Entfernen des Lösemittels konnten die Rohprodukte mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{EE}/\text{DCM} = 1/1$) gereinigt werden. Somit konnten die Produkte **108** (732 mg, 1.24 mmol, 70%), **109** (867 mg, 1.43 mmol, 81%) und **111** (799 mg, 1.29 mmol, 73%) als weiße Feststoffe isoliert werden.

 <p>108</p> <p>$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 590.62</p>	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	1.46 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.46 (s, 6H, 2 CH_3), 3.67 (m, 4H, 2 CH_2), 3.90 (s, 6H, 2 OCH_3), 7.99 (s, 2H, 2 NH), 9.38 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	11.41 (CH_3), 28.22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.55 (CH_2), 52.08 (OCH_3), 83.82 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.60 (C_q), 122.66 (C_q), 125.99 (C_q), 129.60 (C_q), 159.44 (C_q), 161.38 (C_q), 164.78 (C_q).
HR-MS (ESI) (CHCl_3 , m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{10}]^+ \equiv [\text{MH}]^+$: 591.2661 Gefunden: 591.2720 Berechnet für $[\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 613.2480 Gefunden: 613.2543
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)	3271 [m], 2978 [w], 2930 [w], 1717 [s], 1632 [s], 1541 [m], 1469 [m], 1441 [m], 1366 [m], 1267 [s], 1163 [m], 1129 [m], 1094 [m], 964 [m], 759 [m].
Schmp. ($^\circ\text{C}$)	200.3

 <p>109</p> <p>$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 604.65</p>	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	1.56 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.91 (m, 2H, 2 CH_2), 2.50 (s, 6H, 2 CH_3), 3.51 (q, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH_2), 3.90 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.24 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 NH), 9.37 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	11.66 (CH_3), 28.34 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.84 (CH_2), 36.88 (CH_2), 52.03 (OCH_3), 83.89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.52 (C_q), 122.86 (C_q), 125.14 (C_q), 130.37 (C_q), 159.78 (C_q), 161.32 (C_q), 164.48 (C_q).
HR-MS (ESI) (CHCl_3 , m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}]^+ \equiv [\text{MH}]^+$: 605.2817 Gefunden: 605.2919 Berechnet für $[\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 627.2637 Gefunden: 627.2739
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)	3284 [m], 2929 [w], 1711 [s], 1630 [s], 1537 [m], 1430 [m], 1367 [m], 1269 [s], 1254 [s], 1163 [s], 1128 [s], 1090 [m], 963 [m], 780 [m].
Schmp. ($^\circ\text{C}$)	137.4

 <p>111</p> <p>$C_{30}H_{42}N_4O_{10}$ 618.68</p>	
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	1.57 (s, 18H, 2 $C(CH_3)_3$), 1.73 (m, 4H, 2 CH_2), 2.55 (s, 6H, 2 CH_3), 3.45 (q, 4H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 CH_2), 3.91 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.30 (t, 2H, $^3J = 5.4$ Hz, 2 NH), 9.47 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$, δ /ppm)	11.85 (CH_3), 27.18 (CH_2), 28.35 ($C(CH_3)_3$), 39.32 (CH_2), 52.05 (OCH_3), 84.06 ($C(CH_3)_3$), 121.56 (C_q), 122.84 (C_q), 124.90 (C_q), 131.00 (C_q), 159.96 (C_q), 161.38 (C_q), 164.04 (C_q).
HR-MS (ESI) ($CHCl_3$, m/z)	Berechnet für $[C_{30}H_{43}N_4O_{10}]^+ \equiv [MH]^+$: 619.2974 Gefunden: 619.3017 Berechnet für $[C_{30}H_{42}N_4O_{10}Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 641.2793 Gefunden: 641.2836
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3279 [m], 2932 [w], 2859 [w], 1704 [s], 1628 [s], 1535 [m], 1449 [m], 1365 [m], 1269 [s], 1235 [s], 1162 [s], 1128 [s], 1089 [m], 966 [m], 781 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	186.3

7.3.5.4 Synthese des Di-Pyrrols 110

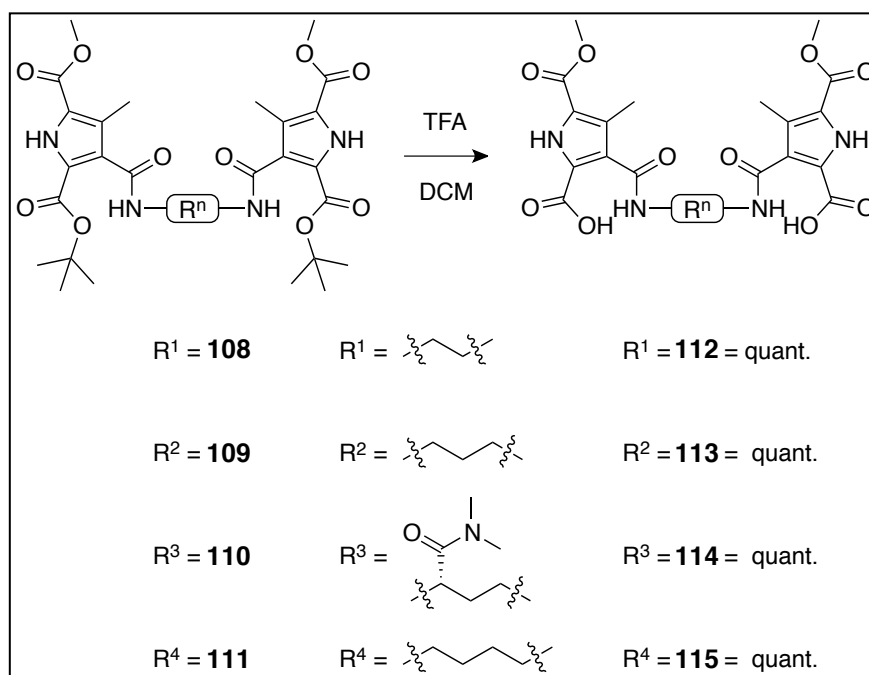


In eine Lösung bestehend aus der 3-Pyrrolsäure **50** (1.30 g, 4.58 mmol, 2.0 äq), DIC (578 mg, 4.58 mmol, 2 äq), Cl-HOBT (777 mg, 4.58 mmol, 2 äq) und HB (3 ml) in DMF (20 ml) wurde nach 10 Minuten des Rührens bei RT der Dimethylamid-Diamin Linker **104** (500 mg, 2.29 mmol, 1 äq) gegeben. Dieses Gemisch wurde daraufhin 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend in Wasser (200 ml) gegeben. Diese Lösung wurde dann mit DCM (3 x mit je 200 ml) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit $MgSO_4$ und destillativem Entfernung des Lösemittels konnten das

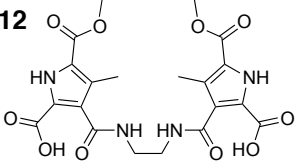
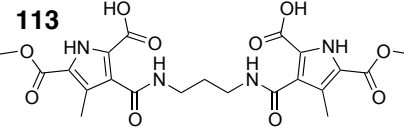
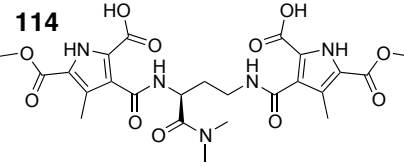
Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, EE/DCM = 1/1) gereinigt werden. Somit konnten das Produkt **110** (1.07 g, 1.58 mmol, 69%) als weißer Feststoffe isoliert werden.

¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	1.54 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 1.93 (m, 2H, CH ₂), 2.42 (s, 3H, CH ₃), 2.43 (s, 3H, CH ₃), 2.96 (s, 3H, NCH ₃), 3.14 (s, 3H, NCH ₃), 3.90 (s, 6H, 2 OCH ₃), 5.26 (m, 1H, CH), 7.89 (t, 1H, ³ J = 6.0 Hz, NH), 8.08 (d, 1H, ³ J = 7.8 Hz, NH), 9.46 (s, 1H, NH), 9.50 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	11.43 (CH ₃), 23.64 (CH ₂), 28.26 (C(CH ₃) ₃), 28.34 (C(CH ₃) ₃), 29.85 (CH ₂), 34.61 (CH), 35.93 (NCH ₃), 36.61 (NCH ₃), 52.08 (OCH ₃), 83.25 (C(CH ₃) ₃), 121.90 (C _q), 123.16 (C _q), 125.91 (C _q), 128.70 (C _q), 159.04 (C _q), 161.32 (C _q), 162.67 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , m/z)	Berechnet für [C ₃₂ H ₄₆ N ₅ O ₁₁] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 676.3188 Gefunden: 676.3192 Berechnet für [C ₃₂ H ₄₅ N ₅ O ₁₁ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 698.3008 Gefunden: 698.3021
IR (ν̃ _{max} /cm ⁻¹)	3338 [m], 2965 [m], 2924 [m], 1701 [w], 1615 [s], 1564 [s], 1246 [s], 1163 [s], 1129 [s], 1097 [m], 959 [w], 846 [w], 777 [m], 614 [s].
Schmp. (°C)	140.2

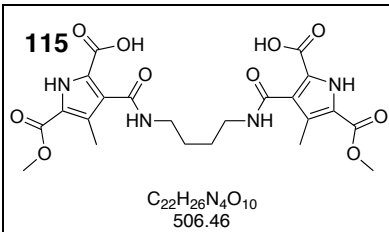
7.3.5.5 Synthese der Di-Pyrrolsäuren **112–115**



Eine Lösung bestehend aus dem jeweiligen Di-Pyrrol **108–111** (1.38 mmol) in DCM (10 ml) und TFA (5 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Nach destillativem Entfernen der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert, wodurch die Produkte **112** (0.66 g, 1.38 mmol, quant.), **113** (0.68 g, 1.38 mmol, quant.), **114** (0.78 g, 1.38 mmol, quant.) und **115** (0.70 g, 1.38 mmol, quant.) als weiße Feststoffe isoliert werden konnten.

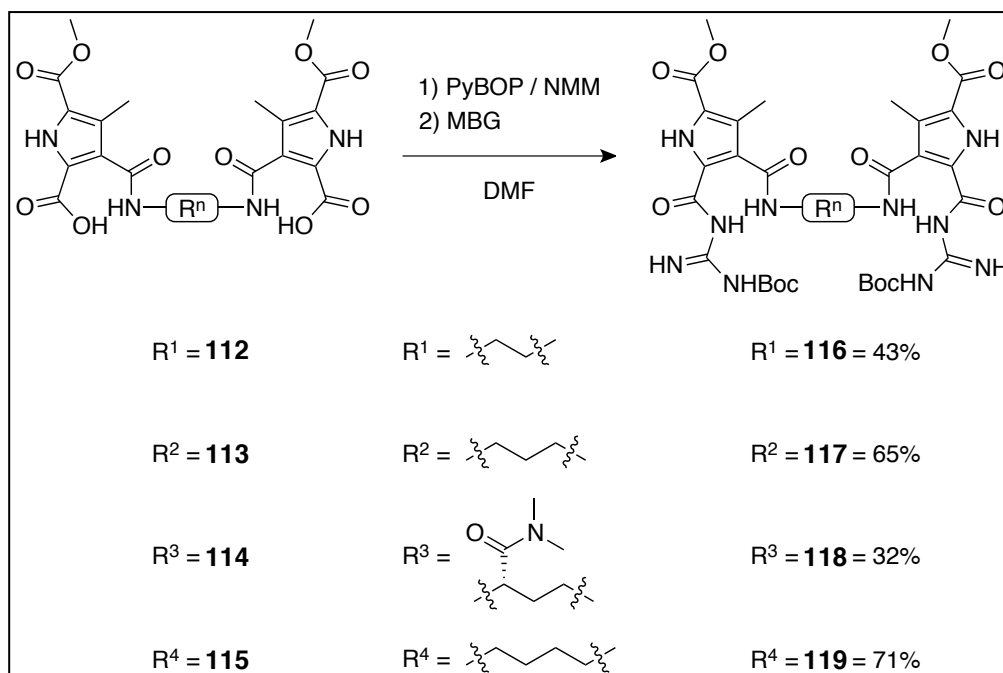
112  $C_{20}H_{22}N_4O_{10}$ 478.41	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	2.28 (s, 6H, 2 CH_3), 3.38 (s, 4H, 2 CH_2), 3.79 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.27 (s, 2H, 2 NH), 12.14 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.73 (CH_3), 32.39 (CH_2), 51.38 (OCH_3), 121.39 (C_q), 124.08 (C_q), 124.92 (C_q), 125.97 (C_q), 160.60 (C_q), 160.65 (C_q), 164.97 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{20}H_{21}N_4O_{10}]^- \equiv [M]^-$: 477.1263 Gefunden: 477.1284
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3236 [m], 2929 [w], 2851 [w], 1692 [s], 1625 [w], 1563 [s], 1515 [s], 1438 [s], 1315 [m], 1261 [s], 1200 [m], 1084 [m], 997 [m], 960 [m], 885 [m], 791 [s], 720 [m], 617 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	233.3
113  $C_{21}H_{24}N_4O_{10}$ 492.44	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.71 (m, 2H, 2 CH_2), 2.29 (s, 6H, 2 CH_3), 3.29 (q, 4H, $^3J = 6.0$ Hz, 2 CH_2), 3.79 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.26 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 NH), 12.13 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.72 (CH_3), 28.77 (CH_2), 36.62 (CH_2), 51.30 (OCH_3), 121.30 (C_q), 123.92 (C_q), 125.01 (C_q), 125.86 (C_q), 160.53 (C_q), 160.60 (C_q), 164.71 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{21}H_{23}N_4O_{10}]^- \equiv [M]^-$: 491.1409 Gefunden: 491.1507
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3430 [w], 3275 [w], 2936 [w], 2853 [w], 1700 [s], 1626 [m], 1574 [m], 1525 [s], 1438 [m], 1376 [m], 1338 [m], 1265 [s], 1087 [m], 998 [s], 862 [m], 774 [m], 685 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	219.4
114  $C_{24}H_{29}N_5O_{11}$ 563.51	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.85 (m, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.84 (s, 3H, NCH_3), 3.05 (s, 3H, NCH_3), 3.30 (m, 2H, CH_2), 3.79 (s, 6H, OCH_3), 4.96 (q, 1H, $^3J = 5.7$ Hz, CH), 8.24 (t, 1H, $^3J = 5.7$ Hz, NH), 8.70 (d, 1H, $^3J = 8.4$ Hz, NH), 12.10 (s, 1H, NH), 12.13 (s, 1H, NH).

¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ppm)	10.85 (CH ₃), 30.30 (CH ₂), 31.13 (CH ₂), 34.09 (CH), 35.27 (NCH ₃), 36.60 (NCH ₃), 47.08 (OCH ₃), 121.29 (C _q), 121.40 (C _q), 123.85 (C _q), 124.21 (C _q), 124.57 (C _q), 126.10 (C _q), 126.75 (C _q), 156.83 (C _q), 160.62 (C _q), 161.00 (C _q), 164.04 (C _q), 164.78 (C _q), 170.28 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₄ H ₂₈ N ₅ O ₁₁] [−] ≡ [M] [−] : 562.1791 Gefunden: 562.1773
IR ($\tilde{\nu}_{\max}$ /cm ^{−1})	3339 [m], 2966 [m], 1703 [m], 1615 [m], 1567 [s], 1524 [s], 1439 [m], 1247 [s], 1094 [m], 958 [w], 776 [m], 667 [m], 628 [m], 603 [s].
Schmp. (°C)	108.0



¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.55 (s, 4H, 2 CH ₂), 2.29 (s, 6H, 2 CH ₃), 3.23 (q, 4H, ³ <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 CH ₂), 3.79 (s, 6H, 2 OCH ₃), 8.26 (t, 2H, ³ <i>J</i> = 5.7 Hz, 2 NH), 12.11 (s, 2H, 2 NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.81 (CH ₃), 26.13 (CH ₂), 32.39 (CH ₂), 51.36 (OCH ₃), 121.35 (C _q), 123.95 (C _q), 125.18 (C _q), 125.99 (C _q), 160.61 (C _q), 160.72 (C _q), 164.61 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₁₀] [−] ≡ [M] [−] : 505.1576 Gefunden: 505.1583 Berechnet für [C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₁₀ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 527.1396 Gefunden: 527.1400
IR ($\tilde{\nu}_{\max}$ /cm ^{−1})	3234 [m], 2935 [w], 1719 [m], 1683 [s], 1566 [s], 1522 [s], 1432 [s], 1380 [m], 1261 [s], 1205 [m], 1133 [m], 1083 [m], 1027 [m], 958 [m], 776 [m], 629 [m].
Schmp. (°C)	303.4

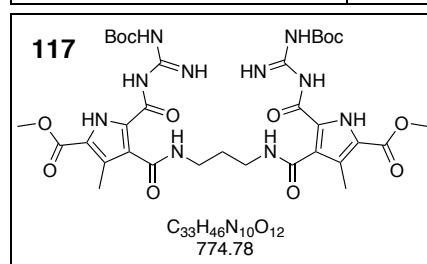
7.3.5.6 Synthese der Di-Guanidin-Pyrrole 116–119



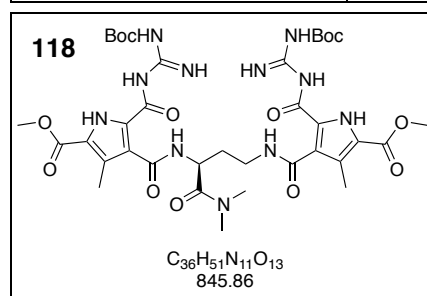
Zu einer gerührten Lösung bestehend aus den jeweiligen Di-Pyrrolsäuren **112**–**115** (0.95 mmol, 1.0 äq) in DMF (10 ml) wurde PyBOP (1.48 g, 2.85 mmol, 3.0 äq), und NMM (2 ml) zugegeben und diese Lösung für 10 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde MBG (453 mg, 2.85 mmol, 3.0 äq) hinzugegeben und diese Lösung weiter 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend in Wasser (200 ml) gegeben. Dieses Gemisch wurde mit DCM (3 x mit je 200 ml) extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 250 ml) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO_4 und destillativer Entfernung des Lösemittels konnten die Rohprodukte mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , EE/DCM = 1/2) gereinigt werden. Somit konnten die Produkte **116** (311 mg, 0.41 mmol, 43%), **117** (478 mg, 0.62 mmol, 65%), **118** (257 mg, 0.30 mmol, 32%) **119** (532 mg, 0.67 mmol, 71%) als weiße Feststoffe isoliert werden.

<p>116</p> <p>$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$ 760.75</p>	
<p>$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3, δ/ppm)</p>	<p>1.53 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.58 (s, 6H, 2 CH_3), 3.68 (m, 4H, 2 CH_2), 3.87 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.61 (s, 2H, 2 NH), 10.05 (s, 2H, 2 NH).</p>

¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	11.42 (CH ₃), 28.13 (C(CH ₃) ₃), 39.15 (CH ₂), 52.65 (OCH ₃), 83.87 (C(CH ₃) ₃), 121.67 (C _q), 123.11 (C _q), 126.96 (C _q), 128.64 (C _q), 159.45 (C _q), 161.86 (C _q), 165.54 (C _q), 172.75 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₃₂ H ₄₅ N ₁₀ O ₁₂] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 761.3213 Gefunden: 761.3274 Berechnet für [C ₃₂ H ₄₄ N ₁₀ O ₁₂ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 783.3032 Gefunden: 783.3105
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}$ /cm ⁻¹)	3384 [w], 3223 [w], 2967 [m], 2869 [m], 1707 [m], 1639 [m], 1449 [m], 1370 [m], 1243 [s], 1210 [s], 1148 [s], 1082 [s], 1013 [s], 841 [s], 775 [m], 713 [m].
Schmp. (°C)	Öl bei RT

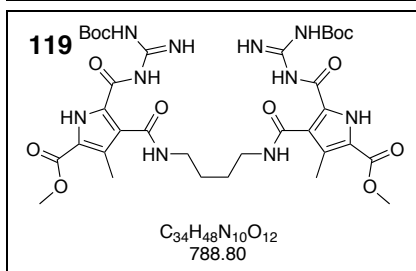


¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	1.52 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 1.81 (m, 2H, 2 CH ₂), 2.57 (s, 6H, 2 CH ₃), 3.57 (q, 4H, ³ J = 6.0 Hz, 2 CH ₂), 3.88 (s, 6H, 2 OCH ₃), 8.02 (s, 2H, 2 NH), 8.60 (s, 2H, 2 NH), 8.85 (s, 2H, 2 NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	11.68 (CH ₃), 28.15 (C(CH ₃) ₃), 29.43 (CH ₂), 37.81 (CH ₂), 51.77 (OCH ₃), 78.38 (C(CH ₃) ₃), 121.36 (C _q), 121.99 (C _q), 125.45 (C _q), 129.24 (C _q), 158.60 (C _q), 161.53 (C _q), 165.18 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , m/z)	Berechnet für [C ₃₃ H ₄₇ N ₁₀ O ₁₂] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 775.3369 Gefunden: 775.3437 Berechnet für [C ₂₉ H ₄₀ N ₄ O ₁₀ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 797.3189 Gefunden: 797.3254
IR (ν̃ _{max} /cm ⁻¹)	3385 [w], 2930 [w], 1718 [m], 1626 [s], 1530 [s], 1440 [m], 1234 [s], 1140 [s], 1081 [s], 848 [m], 776 [m], 755 [m], 626 [m], 610 [m].
Schmp. (°C)	Öl bei RT



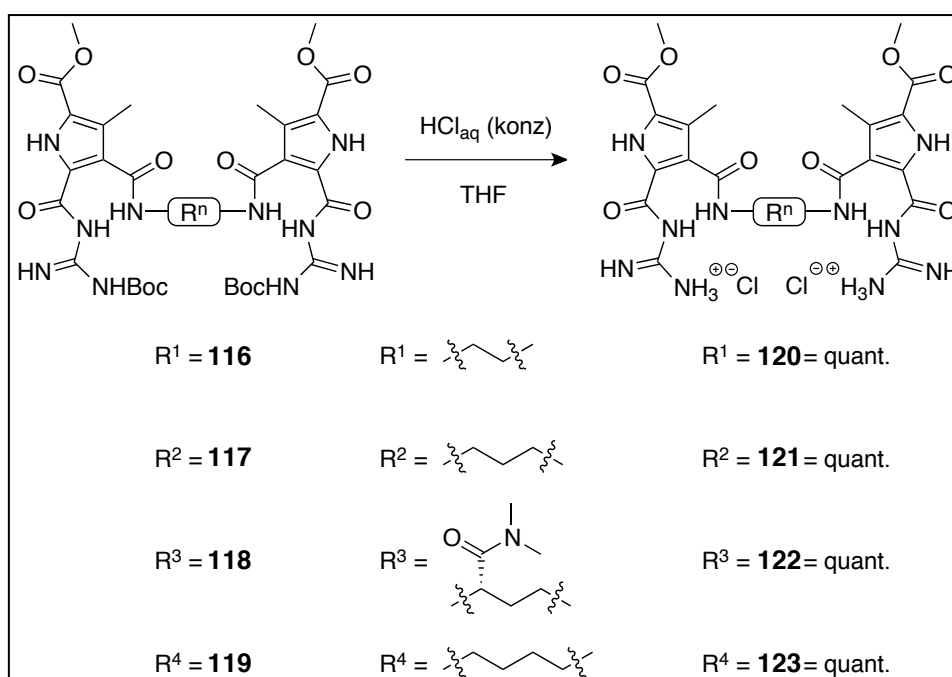
¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	1.46 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.52 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.83 (m, 2H, CH ₂), 2.27 (m, 2H, CH ₂), 2.63 (s, 3H, CH ₃), 2.64 (s, 3H, CH ₃), 2.96 (s, 3H, NCH ₃), 3.08 (s, 3H, NCH ₃), 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 5.67 (m, 1H, CH), 8.67 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 10.20 (s, 2H, NH), 12.26 (s, 1H, NH), 12.29 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ/ppm)	12.35 (CH ₃), 12.77 (CH ₃), 28.05 (C(CH ₃) ₃), 28.11 (C(CH ₃) ₃), 34.72 (CH ₂), 35.92 (NCH ₃), 36.85 (CH ₂), 37.39 (NCH ₃), 47.54 (CH), 51.71 (OCH ₃), 51.75 (OCH ₃), 83.66 (C(CH ₃) ₃), 119.25 (C _q), 120.84 (C _q), 121.17 (C _q), 130.82 (C _q), 132.95 (C _q), 153.76 (C _q), 159.27 (C _q),

	160.18 (C _q), 161.24 (C _q), 161.37 (C _q), 164.93 (C _q), 165.24 (C _q), 170.08 (C _q), 173.30 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₃₆ H ₅₂ N ₁₁ O ₁₃] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 846.3741 Gefunden: 846.3724
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3380 [w], 2933 [w], 1720 [m], 1621 [m], 1532 [m], 1438 [m], 1233 [s], 1145 [s], 1080 [m], 844 [w], 777 [m], 623 [s].
Schmp. (°C)	68.3

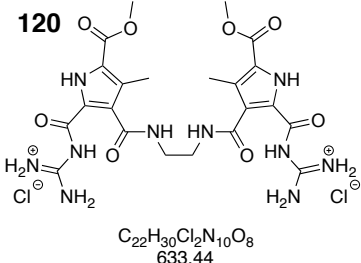
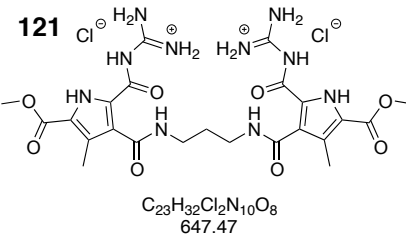


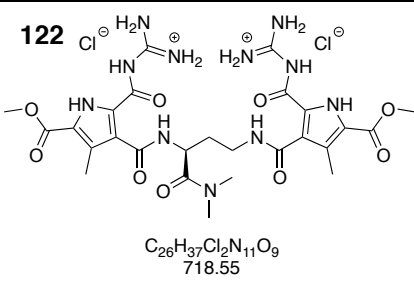
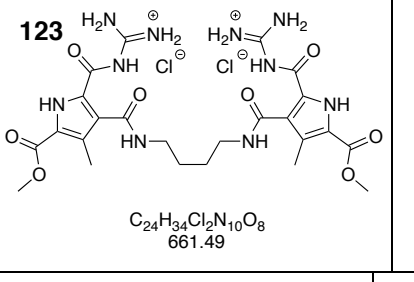
¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃ , δ /ppm)	1.52 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 1.75 (m, 4H, 2 CH ₂), 2.65 (s, 6H, 2 CH ₃), 3.45 (q, 4H, ³ J = 4.7 Hz, 2 CH ₂), 3.87 (s, 6H, 2 OCH ₃), 8.63 (br.s, 2H, 2 NH), 8.96 (br.s, 2H, 2 NH), 9.83 (s, 2H, 2 NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, CDCl ₃ , δ /ppm)	12.34 (CH ₃), 27.31 (CH ₂), 28.13 (C(CH ₃) ₃), 39.17 (CH ₂), 51.76 (OCH ₃), 83.74 (C(CH ₃) ₃), 120.50 (C _q), 121.84 (C _q), 122.59 (C _q), 129.27 (C _q), 158.46 (C _q), 161.58 (C _q), 164.63 (C _q).
HR-MS (ESI) (CHCl ₃ , <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₃₄ H ₄₇ N ₁₀ O ₁₂] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 787.3380 Gefunden: 787.3383
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3383 [w], 2966 [w], 2868 [w], 1715 [m], 1630 [s], 1536 [m], 1445 [m], 1242 [s], 1147 [s], 1082 [s], 1013 [s], 913 [w], 840 [m], 778 [w], 711 [w].
Schmp. (°C)	Öl bei RT

7.3.5.7 Synthese der Di-Pyrrol-Chloride 120–123

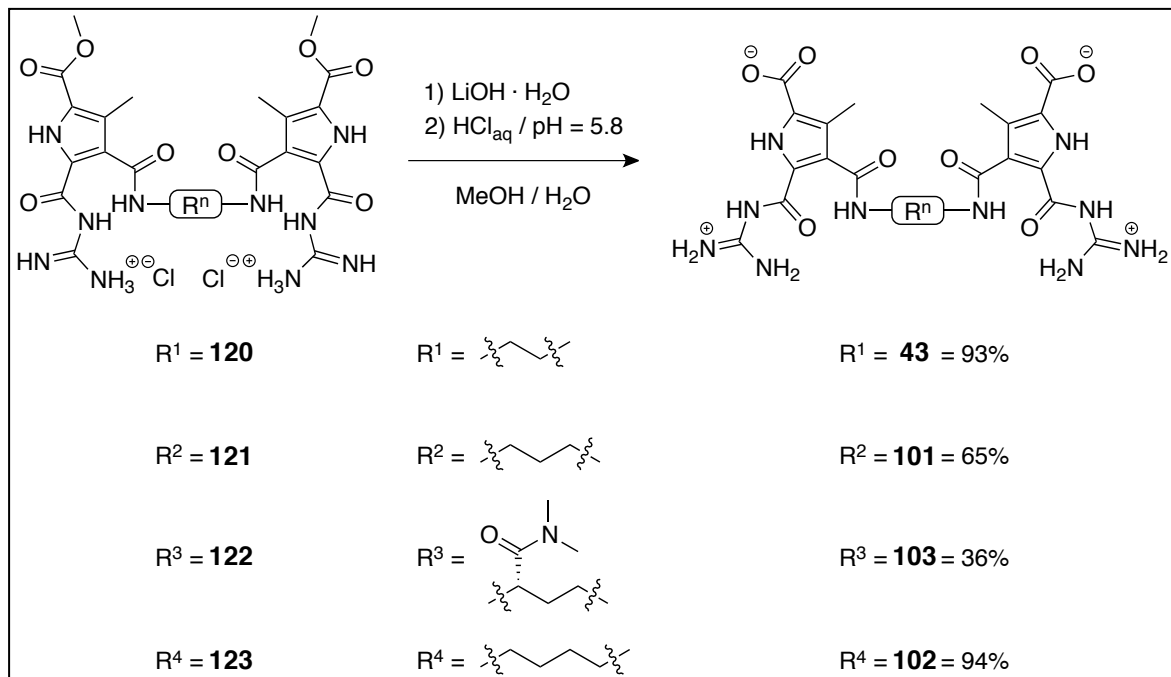


Eine Lösung bestehend aus dem jeweiligen Di-Guanidin-Pyrrol **116–119** (0.19 mmol) in THF (10 ml) und konz. HCl_{aq} (3 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Nach destillativem Entfernen der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert wodurch die Produkte **120** (120 mg, 0.19 mmol, quant.), **121** (123 mg, 0.19 mmol, quant.), **122** (137 mg, 0.19 mmol, quant.) und **123** (126 mg, 0.19 mmol, quant.) als weiße Feststoffe isoliert werden konnten.

<p>120</p>  <p>$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_8$ 633.44</p>	
<p>^1H-NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm)</p>	<p>2.31 (s, 6H, 2 CH_3), 3.44 (s, 4H, 2 CH_2), 3.83 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.41 (s, 2H, 2 NH), 8.60 (br.s, 8H, 4 NH_2), 12.55 (s, 2H, 2 NH).</p>
<p>^{13}C-NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm)</p>	<p>10.75 (CH_3), 38.74 (CH_2), 51.72 (OCH_3), 122.42 (C_q), 124.54 (C_q), 125.98 (C_q), 126.15 (C_q), 154.82 (C_q), 159.39 (C_q), 160.42 (C_q), 164.62 (C_q).</p>
<p>HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)</p>	<p>Berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_{10}\text{O}_8]^+ \equiv [\text{MH}]^+$: 561.2164 Gefunden: 561.2197 Berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 583.1984 Gefunden: 583.2018</p>
<p>IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)</p>	<p>3379 [w], 3329 [m], 3259 [w], 3101 [w], 1679 [s], 1578 [m], 1523 [m], 1443 [m], 1426 [m], 1236 [s], 1200 [s], 1176 [s], 1125 [s], 1079 [m], 966 [m], 835 [m], 800 [s], 718 [s], 647 [s].</p>
<p>Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)</p>	<p>195.9</p>
<p>121</p>  <p>$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_8$ 647.47</p>	
<p>^1H-NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm)</p>	<p>1.74 (m, 2H, CH_2), 2.32 (s, 6H, 2 CH_3), 3.32 (q, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, CH_2), 3.83 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.38 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 NH), 8.71 (br.s, 8H, 4 NH_2), 10.14 (s, 2H, 2 NH), 12.56 (s, 2H, 2 NH).</p>
<p>^{13}C-NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm)</p>	<p>10.62 (CH_3), 28.86 (CH_2), 36.90 (CH_2), 51.62 (OCH_3), 122.30 (C_q), 124.00 (C_q), 125.89 (C_q), 126.69 (C_q), 154.76 (C_q), 159.01 (C_q), 160.32 (C_q), 164.19 (C_q).</p>
<p>HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)</p>	<p>Berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_{10}\text{O}_8]^+ \equiv [\text{MH}]^+$: 575.2321 Gefunden: 575.2373 Berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 597.2140 Gefunden: 597.2194</p>
<p>IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)</p>	<p>3345 [m], 2952 [w], 2686 [w], 2496 [w], 1687 [s], 1565 [s], 1536 [s], 1441 [m], 1271 [s], 1200 [s], 1132 [s], 1092 [m], 1035 [m], 959 [m],</p>

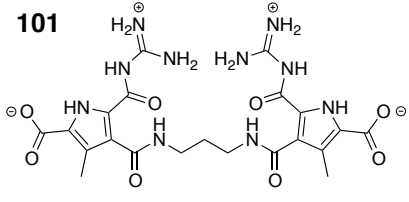
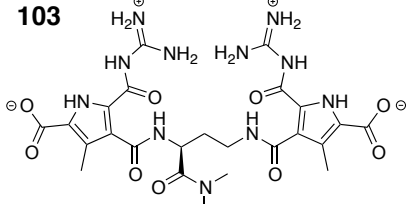
	832 [m], 778 [m], 704 [s], 623 [m].
Schmp. (°C)	162.0
122  $C_{26}H_{37}Cl_2N_{11}O_9$ 718.55	
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.79 (m, 2H, CH ₂), 2.29 (s, 3H, CH ₃), 2.31 (s, 2H, CH ₃), 2.86 (s, 3H, NCH ₃), 3.09 (s, 3H, NCH ₃), 3.34 (m, 2H, CH ₂), 3.83 (s, 6H, 2 OCH ₃), 4.98 (q, 1H, ³ <i>J</i> = 4.8 Hz, CH), 8.35 (t, 1H, ³ <i>J</i> = 5.4 Hz, NH), 8.51 (br.s, 8H, 4 NH ₂), 8.69 (d, 1H, ³ <i>J</i> = 7.2 Hz, NH), 12.06 (s, 2H, 2 NH), 12.54 (s, 1H, NH), 12.56 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.59 (CH ₃), 10.66 (CH ₃), 30.55 (CH ₂), 34.13 (CH), 35.44 (CH ₂), 36.67 (NCH ₃), 37.54 (NCH ₃), 47.49 (OCH ₃), 51.71 (OCH ₃), 122.37 (C _q), 123.95 (C _q), 126.05 (C _q), 126.56 (C _q), 127.01 (C _q), 154.89 (C _q), 154.98 (C _q), 159.04 (C _q), 160.40 (C _q), 163.71 (C _q), 164.31 (C _q), 170.75 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₆ H ₃₇ N ₁₁ O ₉] ²⁺ ≡ [MH ₂] ²⁺ : 323.6382 Gefunden: 323.5772
IR (ν̃ _{max} /cm ⁻¹)	3142 [w], 1697 [s], 1625 [m], 1561 [m], 1440 [m], 1258 [s], 1132 [w], 1087 [m], 959 [w], 776 [m], 755 [w], 615 [m].
Schmp. (°C)	213.4
123  $C_{24}H_{34}Cl_2N_{10}O_8$ 661.49	
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.58 (s, 4H, 2 CH ₂), 2.32 (s, 6H, 2 CH ₃), 3.27 (q, 4H, ³ <i>J</i> = 5.1 Hz, 2 CH ₂), 3.83 (s, 6H, 2 OCH ₃), 8.40 (t, 2H, ³ <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 NH), 8.50 (br.s, 8H, 4 NH ₂), 12.49 (s, 2H, 2 NH), 12.59 (s, 2H, 2 NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.89 (CH ₃), 26.49 (CH ₂), 36.42 (CH ₂), 51.71 (OCH ₃), 122.53 (C _q), 124.75 (C _q), 125.59 (C _q), 126.11 (C _q), 154.63 (C _q), 159.47 (C _q), 160.45 (C _q), 164.44 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₄ H ₃₃ N ₁₀ O ₈] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 589.2477 Gefunden: 589.2540
IR (ν̃ _{max} /cm ⁻¹)	3369 [m], 2959 [w], 1714 [m], 1684 [m], 1563 [s], 1522 [s], 1474 [m], 1447 [m], 1264 [s], 1197 [s], 1127 [s], 1090 [m], 1019 [m], 977 [w], 952 [w], 831 [m], 721 [m].
Schmp. (°C)	155.8

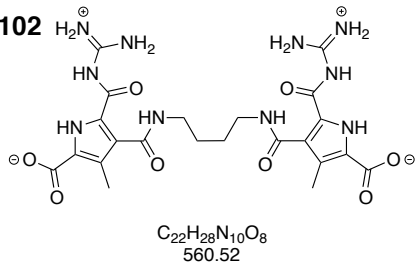
7.3.5.8 Synthese der Divalenten Zwitterionen 43 und 101-103



Eine Lösung bestehend aus dem jeweiligen Di-Pyrrol-Chlorid 120–123 (0.18 mmol, 1.0 äq) und Lithiumhydroxid Monohydrat (76 mg, 1.80 mmol, 6 äq) in einem Methanol/Wasser Gemisch (20 ml, 1/1) wurde bei RT 12 Stunden gerührt. Anschließend wurden die Lösemittel destillativ entfernt und das Feststoffgemisch erneut in Wasser gelöst. Nach einstellen des pH-Wertes auf 5.8 konnten die ausgefallenen Rohprodukte abfiltriert und gründlich mit Wasser, Et₂O und CHCl₃ gewaschen werden. Nach Trocknen mit Phosphorpentoxid konnten die Zwitterionen **43** (89 mg, 0.17 mmol, 93%), **101** (64 mg, 0.12 mmol, 65%), **102** (95 mg, 0.17 mmol, 94%) und **103** (40 mg, 0.06 mmol, 36%) als graue Pulver isoliert werden.

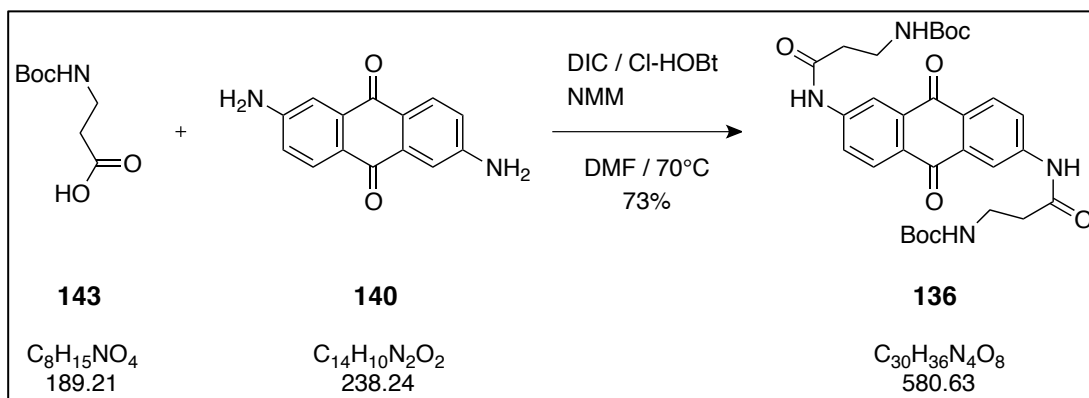
<p>43</p> <p>C₂₀H₂₄N₁₀O₈ 532.47</p>	
<p>¹H-NMR (protoniert) (500 MHz, DMSO-D₆, δ/ppm)</p>	<p>2.29 (s, 6H, 2 CH₃), 3.44 (t, 4H, ³J = 1.5 Hz, 2 CH₂), 8.37 (t, 2H, ³J = 3.6 Hz, 2 NH), 8.48 (br.s, 8H, 4 NH₂), 12.36 (s, 2H, 2 NH), 12.41 (s, 2H, 2 NH).</p>
<p>¹³C-NMR (protoniert) (125 MHz, DMSO-D₆, δ/ppm)</p>	<p>10.75 (CH₃), 38.76 (CH₂), 123.71 (C_q), 123.74 (C_q), 125.55 (C_q), 126.47 (C_q), 154.80 (C_q), 159.19 (C_q), 161.56 (C_q), 164.77 (C_q).</p>

HR-MS (ESI) (5%-ige HCl _{aq} , <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₀ H ₂₆ N ₁₀ O ₈] ²⁺ ≡ [MH ₂] ²⁺ : Gefunden:	267.0962 267.0929
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}$ /cm ⁻¹)	3166 [m], 1560 [m], 1436 [m], 1334 [m], 1051 [s], 958 [m], 810 [m], 621 [m].	
Schmp. (°C)	271.7 (Zersetzung)	
<div><div><div>101</div><div></div><div>C₂₁H₂₆N₁₀O₈ 546.49</div></div></div>		
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.71 (br.s, 0.5H, CH ₂), 1.98 (br.s, 1.5H, CH ₂), 2.14 (s, 6H, CH ₃), 3.09 (br.s, 1.7H, CH ₂), 3.27 (br.s, 0.6H, CH ₂), 3.89 (br.s, 1.7H, CH ₂), 7.15 (s, 2H, NH), 8.35 (br.s, 2H, NH ₂), 10.51 (br.s, 2H, NH ₂), 12.58 (s, 2H, NH), 15.10 (s, 2H, NH).	
¹ H-NMR (protoniert) (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.74 (m, 2H, CH ₂), 2.29 (s, 6H, CH ₃), 3.30 (t, 4H, ³ <i>J</i> = 3.9 Hz, CH ₂), 8.35 (t, 2H, ³ <i>J</i> = 3.6 Hz, NH), 8.43 (br.s, 4H, NH ₂), 8.73 (br.s, 4H, NH ₂), 12.30 (s, 2H, NH), 12.60 (s, 2H, NH).	
¹³ C-NMR (protoniert) (125 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.65 (CH ₃), 16.89 (CH ₂), 36.93 (CH ₂), 117.04 (C _q), 118.21 (C _q), 123.66 (C _q), 125.39 (C _q), 155.04 (C _q), 159.01 (C _q), 161.50 (C _q), 164.43 (C _q).	
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₁ H ₂₇ N ₁₀ O ₈] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : Gefunden: Berechnet für [C ₂₁ H ₂₆ N ₁₀ O ₈ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : Gefunden:	547.2008 547.2006 569.1827 569.1840
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}$ /cm ⁻¹)	3165 [m], 1721 [m], 1574 [s], 1440 [s], 1344 [s], 1268 [s], 1206 [m], 1093 [m], 959 [m], 882 [w], 816 [s], 763 [m], 618 [s].	
Schmp. (°C)	330.1 (Zersetzung)	
<div><div><div>103</div><div></div><div>C₂₄H₃₁N₁₁O₉ 617.57</div></div></div>		
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.73 (d, 2H, ³ <i>J</i> = 7.9 Hz, CH ₂), 2.15 (s, 3H, CH ₃), 2.16 (s, 2H, CH ₃), 2.89 (s, 3H, NCH ₃), 3.14 (s, 3H, NCH ₃), 3.94 (t, 1H, ³ <i>J</i> = 9.6 Hz, CH ₂), 5.08 (t, 1H, ³ <i>J</i> = 10.8 Hz, CH), 7.26 (s, 1H, NH), 7.34 (d, 1H, ³ <i>J</i> = 8.7 Hz, NH), 7.89 (br.s, 2H, NH ₂), 8.13 (br.s, 2H, NH ₂), 9.90 (br.s, 4H, NH ₂), 12.60 (s, 2H, NH), 15.18 (s, 1H, NH), 15.28 (s, 1H, NH).	
¹ H-NMR (protoniert) (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.80 (q, 1H, ³ <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₂), 1.99 (q, 1H, ³ <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₂), 2.29 (s, 3H, CH ₃), 2.31 (s, 2H, CH ₃), 2.86 (s, 3H, NCH ₃), 3.08 (s, 3H, NCH ₃), 3.36 (q, 1H, ³ <i>J</i> = 3.9 Hz, CH ₂), 3.80 (q, 1H, ³ <i>J</i> = 3.9 Hz, CH ₂), 4.97 (t, 1H, ³ <i>J</i> = 3.3 Hz, CH), 8.34 (t, 1H, ³ <i>J</i> = 3.3 Hz, NH), 8.48 (br.s, 8H, NH ₂), 8.67 (d, 1H, ³ <i>J</i> = 4.8 Hz, NH), 12.86 (s, 1H, NH).	

	NH), 12.32 (s, 1H, NH), 12.34 (s, 1H, NH), 12.41 (s, 1H, NH).
¹³ C-NMR (125 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	9.71 (CH ₃), 9.83 (CH ₃), 28.33 (CH ₂), 29.00 (CH ₂), 35.27 (CH ₃), 36.58 (CH ₃), 50.06 (CH), 117.94 (C _q), 118.03 (C _q), 120.09 (C _q), 120.78 (C _q), 129.49 (C _q), 129.53 (C _q), 130.02 (C _q), 130.96 (C _q), 156.14 (C _q), 156.38 (C _q), 160.74 (C _q), 161.17 (C _q), 163.37 (C _q), 164.52 (C _q), 165.22 (C _q), 165.24 (C _q), 170.90 (C _q).
¹³ C-NMR (protoniert) (125 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	10.65 (CH ₃), 16.89 (CH ₂), 36.93 (CH ₂), 117.04 (C _q), 118.21 (C _q), 123.66 (C _q), 125.39 (C _q), 155.04 (C _q), 159.01 (C _q), 161.50 (C _q), 164.43 (C _q).
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₄ H ₃₂ N ₁₁ O ₉] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 618.2379 Gefunden: 618.2427 Berechnet für [C ₂₄ H ₃₁ N ₁₁ O ₉ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 640.2198 Gefunden: 640.2257
IR ($\tilde{\nu}_{\max}$ /cm ⁻¹)	3163 [w], 2920 [w], 1574 [m], 1439 [m], 1337 [s], 1261 [s], 1073 [s], 958 [w], 812 [m], 764 [m], 700 [m].
Schmp. (°C)	273.2 (Zersetzung)
<p>102</p>  <p>C₂₂H₂₈N₁₀O₈ 560.52</p>	
¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ/ppm)	1.56 (s, 4H, 2 CH ₃), 2.22 (s, 6H, 2 CH ₃), 3.21 (s, 4H, 2 CH ₂), 7.95 (s, 2H, 2 NH), 8.04 (br.s, 4H, 2 NH ₂), 9.97 (br.s, 4H, 2 NH ₂), 12.77 (s, 2H, 2 NH), 14.73 (s, 2H, 2 NH).
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₂₂ H ₂₉ N ₁₀ O ₈] ⁺ ≡ [MH] ⁺ : 561.2164 Gefunden: 561.2209 Berechnet für [C ₂₂ H ₂₈ N ₁₀ O ₈ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 583.1984 Gefunden: 583.1990
IR ($\tilde{\nu}_{\max}$ /cm ⁻¹)	3419 [w], 1627 [w], 1358 [w], 1069 [s], 955 [m], 795 [m].
Schmp. (°C)	332.4 (Zersetzung)

7.3.6 Synthese der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen 128–131

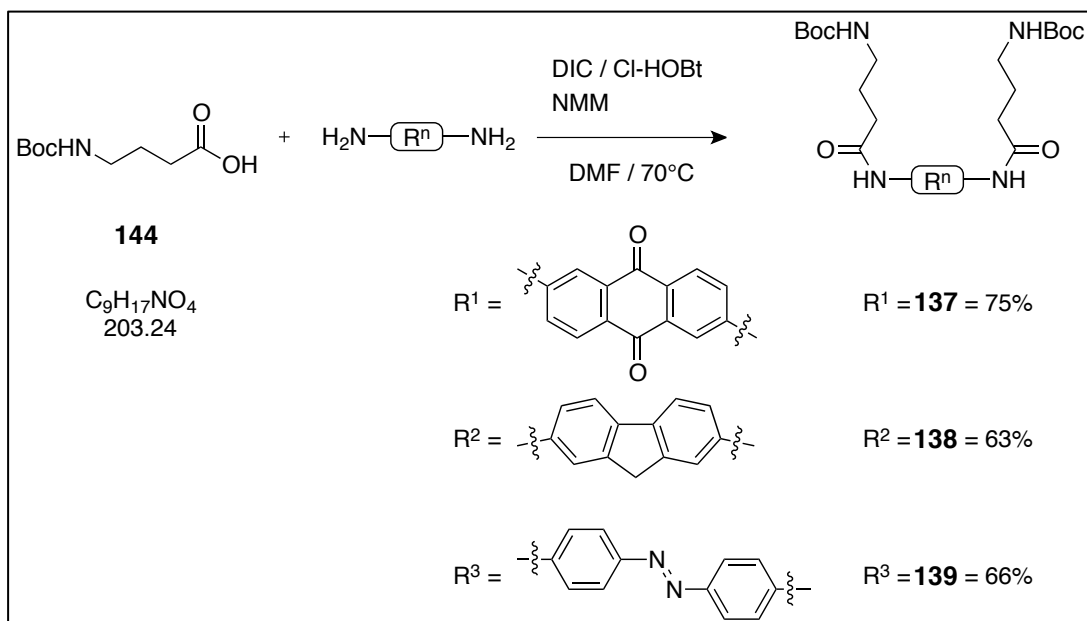
7.3.6.1 Synthese des Di-Boc geschützten aromatischen Linkers 136



Zu einer Lösung bestehend aus dem Boc geschützten β -Alanin **143** (4.77 g, 25.2 mmol, 6.0 äq), DIC (1.6 g, 12.6 mmol, 3.0 äq), Cl-HOBt (4.27 g, 25.2 mmol, 6.0 äq) und NMM (4 ml) in DMF (30 ml) wurde nachdem sie 10 Minuten bei RT gerührt wurde Diaminoanthrachinon **140** (1.00 g, 4.20 mmol, 1.0 äq) zugegeben. Diese Lösung wurde 12 Stunden bei 70 °C gerührt und anschließend in Et₂O (200 ml) gegossen. Der daraus resultierende Feststoff wurde abfiltriert und gründlich mit Wasser, THF und Et₂O gewaschen, bis die Lösemittel farblos waren. Durch anschließendes Trocknen mit Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck konnte das Produkt **136** (1.77 g, 3.06 mmol, 37%) als ziegelroter Feststoff isoliert werden.

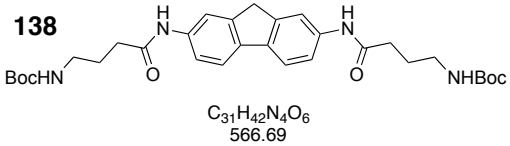
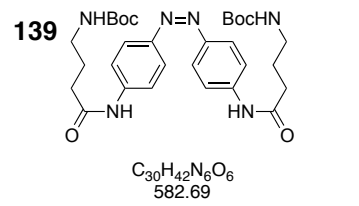
¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ /ppm)	1.37 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 2.56 (t, 4H, ³ <i>J</i> = 6.9 Hz, 2 CH ₂), 3.25 (s, 4H, 2 CH ₂), 6.92 (s, 2H, 2 NH), 8.05 (d, 2H, ³ <i>J</i> = 8.7 Hz, 2 CH), 8.14 (d, 2H, ³ <i>J</i> = 8.7 Hz, 2 CH), 8.45 (d, 2H, ³ <i>J</i> = 2.1 Hz, 2 CH), 10.64 (s, 2H, 2 NH).
¹³ C-NMR (75 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , δ /ppm)	28.21 (C(CH ₃) ₃), 36.28 (CH ₂), 36.98 (CH ₂), 78.01 (C(CH ₃) ₃), 115.81 (CH), 123.37 (CH), 127.91 (C _q), 128.46 (CH), 134.31 (C _q), 144.69 (C _q), 170.44 (C _q), 180.98 (C _q), 181.31 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₈ Na] ⁺ \equiv [MNa] ⁺ : 603.2425 Gefunden: 368.2416
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}$ /cm ⁻¹)	3337 [m], 2968 [w], 2934 [w], 1671 [m], 1613 [m], 1572 [s], 1520 [s], 1461 [m], 1326 [m], 1246 [s], 1167 [m], 865 [w], 624 [s].
Schmp. (°C)	271.3

7.3.6.2 Synthese des Di-Boc geschützten aromatischen Linker 137–139

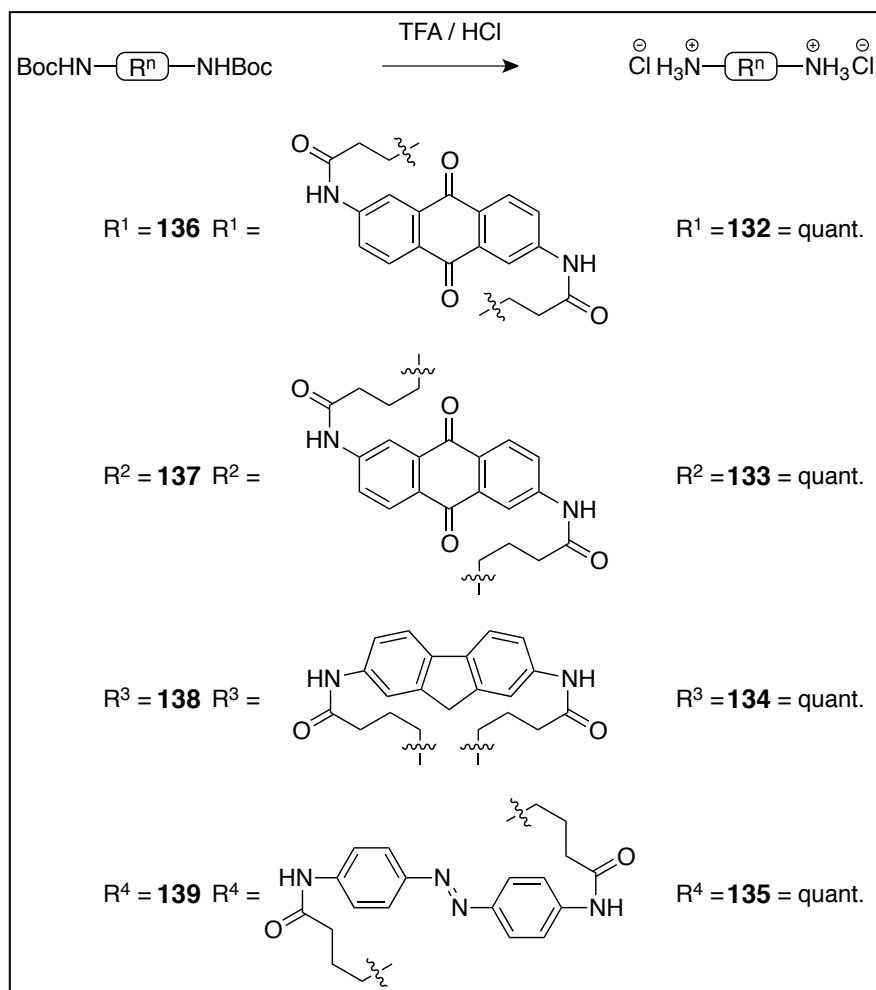


Zu einer Lösung bestehend aus dem Boc geschützten γ -Alanin **144** (3.20 g, 15.7 mmol, 4.0 äq) DIC (1.9 g, 15.7 mmol, 4.0 äq), Cl-HOBt (2.66 g, 15.7 mmol, 7.0 äq) und NMM (4 ml) in DMF (20 ml) wurde nachdem sie 10 Minuten bei RT gerührt wurde das entsprechende Diamin (3.36 mmol, 1.0 äq) zugegeben. Diese Lösung wurde 12 Stunden bei 70 °C gerührt und anschließend in Wasser (200 ml) gegossen. Der daraus resultierende Feststoff wurde abfiltriert und gründlich mit Wasser, gewaschen. Durch anschließendes Trocknen mit Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck konnten die Produkte **136** (1.53 g, 1.55 mmol, 75%), **137** (899 mg, 1.55 mmol, 63%) und **138** (1.29 g, 2.22 mmol, 66%) als rote Feststoffe isoliert werden.

137 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8$ 608.68	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.37 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 1.72 (s, 4H, 2 CH ₂), 2.39 (s, 4H, 2 CH ₂), 2.98 (s, 4H, 2 CH ₂), 6.85 (s, 2H, 2 NH), 8.05 (s, 2H, 2 CH), 8.13 (s, 2H, 2 CH), 8.42 (s, 2H, 2 CH), 10.55 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	25.28 (CH ₂), 28.28 (C(CH ₃) ₃), 33.96 (CH ₂), 39.44 (CH ₂), 77.53 (C(CH ₃) ₃), 115.54 (CH), 122.56 (CH), 127.89 (C _q), 128.56 (CH), 135.19 (C _q), 144.80 (C _q), 170.32 (C _q), 180.12 (C _q), 181.47 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für [C ₃₂ H ₄₀ N ₄ O ₈ Na] ⁺ \equiv [MNa] ⁺ : 631.2738 Gefunden: 631.2928
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}$ /cm ⁻¹)	3344 [m], 2968 [w], 2931 [w], 1691 [m], 1656 [m], 1568 [s], 1520 [s], 1328 [s], 1280 [m], 1241 [m], 1167 [s], 1143 [s], 1096 [m], 1011 [m], 742 [w], 716 [m].
Schmp. (°C)	265.5

138  $C_{31}H_{42}N_4O_6$ 566.69	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.38 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 1.70 (m, 4H, 2 CH ₂), 2.31 (t, 4H, $^3J = 7.5$ Hz, 2 CH ₂), 2.97 (q, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH ₂), 3.85 (s, 2H, CH ₂), 6.84 (t, 2H, $^3J = 5.1$ Hz, 2 NH), 7.50 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, 2 CH), 7.68 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, 2 CH), 7.87 (s, 2H, 2 CH), 9.93 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	25.65 (CH ₂), 28.25 (C(CH ₃) ₃), 33.91 (CH ₂), 36.59 (CH ₂), 39.53 (CH ₂), 77.45 (C(CH ₃) ₃), 115.89 (CH), 117.82 (CH), 119.37 (C _q), 136.12 (CH), 137.74 (C _q), 143.41 (C _q), 155.61 (C _q), 170.75 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für [C ₃₁ H ₄₂ N ₄ O ₆ Na] ⁺ \equiv [MNa] ⁺ : 589.2997 Gefunden: 631.2469
IR ($\tilde{\nu}_{\max}$ /cm ⁻¹)	3320 [m], 2968 [w], 2930 [w], 1683 [s], 1656 [m], 1529 [s], 1365 [w], 1272 [m], 1248 [m], 1165 [s], 1000 [w], 818 [s], 638 [m].
Schmp. (°C)	185.8
139  $C_{30}H_{42}N_6O_6$ 582.69	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.38 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 1.71 (s, 4H, 2 CH ₂), 2.35 (t, 4H, $^3J = 7.5$ Hz, 2 CH ₂), 2.98 (q, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH ₂), 6.85 (t, 2H, $^3J = 5.4$ Hz, 2 NH), 7.81 (d, 8H, $^3J = 3.3$ Hz, 8 CH), 10.22 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	25.41 (CH ₂), 28.25 (C(CH ₃) ₃), 33.90 (CH ₂), 39.46 (CH ₂), 77.46 (C(CH ₃) ₃), 119.19 (CH), 123.31 (CH), 141.93 (C _q), 147.49 (CH), 156.78 (C _q), 171.35 (C _q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für [C ₃₀ H ₄₂ N ₆ O ₆ Na] ⁺ \equiv [MNa] ⁺ : 605.3058 Gefunden: 605.3112
IR ($\tilde{\nu}_{\max}$ /cm ⁻¹)	3339 [w], 2967 [w], 2930 [w], 1684 [s], 1665 [m], 1589 [m], 1515 [s], 1407 [m], 1388 [m], 1328 [m], 1246 [s], 1168 [s], 1150 [s], 1006 [m], 970 [w], 890 [m], 845 [s], 628 [s].
Schmp. (°C)	237.7

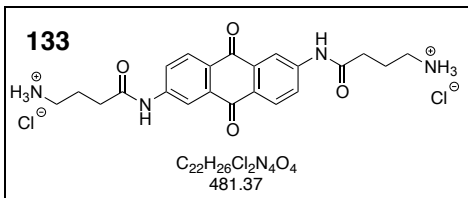
7.3.6.3 Synthese der aromatischen Linker-diamine 132–135



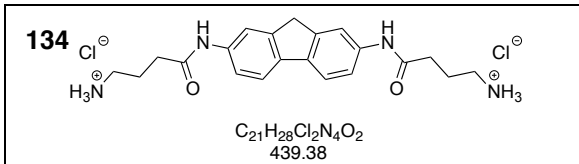
Eine Lösung aus dem jeweiligen Di-Boc geschützten aromatischen Linker **136–139** (2.90 mmol) in TFA (10 ml) wurde 3 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung in THF (150 ml) gegeben und der entstandene Feststoff abfiltriert. Dieser wurden daraufhin erneut mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert, wodurch die Produkte **132** (1.31 g, 2.90 mmol, quant.), **133** (1.40 g, 2.90 mmol, quant.), **134** (1.27 g, 2.90 mmol, quant.) und **135** (1.32 g, 2.90 mmol, quant.) als rötliche Feststoffe isoliert werden konnten.

<p>132</p> <p>$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 453.32</p>	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	2.81 (t, 4H, $^3J = 6.6$ Hz, 2 CH_2), 3.14 (t, 4H, $^3J = 6.6$ Hz, 2 CH_2), 7.89 (br.s, 6H, 2 NH_3), 8.03 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.18 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.50 (s, 2H, 2 CH), 10.86 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	33.56 (CH_2), 34.69 (CH_2), 115.93 (CH), 123.53 (CH), 128.15 (C_q), 128.55 (CH), 134.37 (C_q), 144.40 (C_q), 169.40 (C_q), 181.31 (C_q).

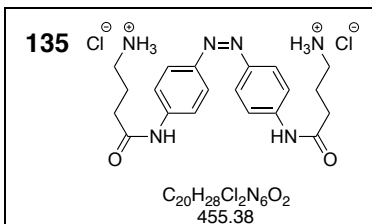
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{20}H_{21}N_4O_4]^+ \equiv [M]^+$: Gefunden:	381.1557 381.1615
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3168 [w], 2998 [w], 2931 [w], 1675 [s], 1591 [s], 1545 [s], 1467 [m], 1428 [w], 1382 [m], 1331 [s], 1296 [m], 1206 [s], 1130 [s], 1097 [s], 801 [m], 721 [m].	
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	312.7	



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	1.90 (s, 4H, 2 CH_2), 2.54 (s, 4H, 2 CH_2), 2.84 (s, 4H, 2 CH_2), 8.07 (br.s, 6H, 2 NH_3), 8.07 (s, 2H, 2 CH), 8.07 (s, 2H, 2 CH), 8.45 (s, 2H, 2 CH), 10.83 (s, 2H, 2 NH).	
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	22.83 (CH_2), 33.16 (CH_2), 38.31 (CH_2), 115.66 (CH), 122.53 (CH), 127.96 (C_q), 128.05 (CH), 134.142(C_q), 144.57 (C_q), 170.34 (C_q), 180.09 (C_q).	
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{22}H_{25}N_4O_4]^+ \equiv [M]^+$: Gefunden:	409.1870 409.1885
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3462 [w], 3359 [m], 2974 [m], 1666 [s], 1580 [s], 1536 [s], 1334 [s], 1293 [s], 1195 [m], 1138 [m], 1001 [m], 853 [m], 740 [s], 709 [m], 604 [m].	
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	260.6	

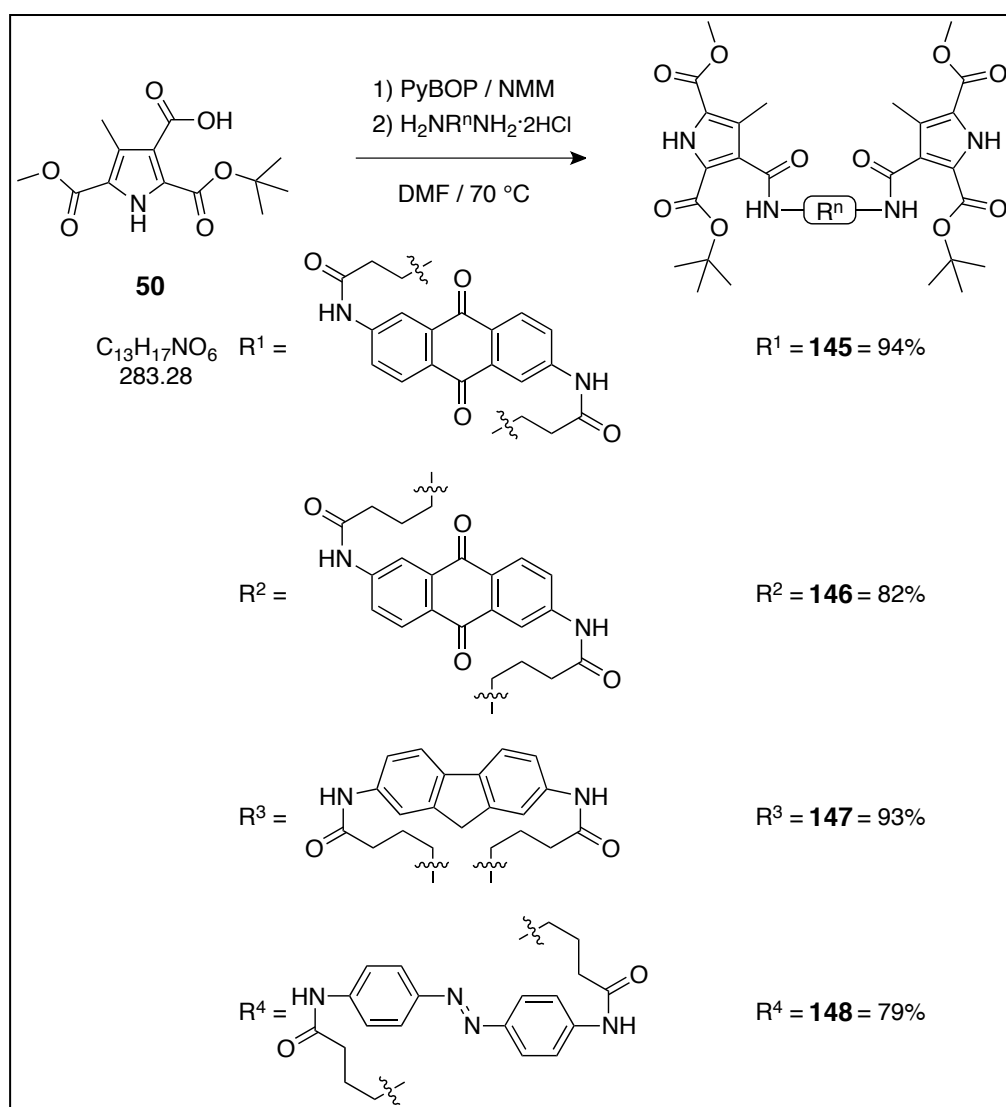


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	1.89 (m, 4H, 2 CH_2), 2.48 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 2.84 (q, 4H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH_2), 3.86 (s, 2H, CH_2), 7.55 (d, 2H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH), 7.70 (d, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, 2 CH), 7.91 (s, 2H, 2 CH), 8.05 (br.s, 6H, 2 NH_3), 10.26 (s, 2H, 2 NH).	
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	23.13 (CH_2), 33.08 (CH_2), 36.60 (CH_2), 38.37 (CH_2), 115.91 (CH), 117.89 (CH), 119.42 (C_q), 136.21 (CH), 137.66 (C_q), 143.42 (C_q), 170.19 (C_q).	
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{21}H_{27}N_4O_2]^+ \equiv [M]^+$: Gefunden:	367.2129 367.2144
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	2997 [m], 1647 [s], 1590 [s], 1556 [m], 1470 [m], 1415 [m], 1209 [m], 1149 [m], 976 [m], 818 [s], 760 [m], 688 [m], 612 [m].	
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	140.2	



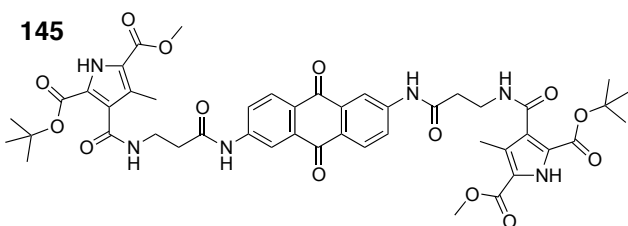
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	1.91 (m, 4H, 2 CH_2), 2.52 (t, 4H, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 CH_2), 2.84 (q, 4H, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 CH_2), 7.84 (d, 8H, $^3J = 2.7 \text{ Hz}$, 8 CH), 8.09 (br.s, 6H, 2 NH_3), 10.62 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	22.96 (CH_2), 33.12 (CH_2), 38.31 (CH_2), 119.27 (CH), 123.32 (CH), 141.91 (C_q), 147.55 (C_q), 156.87 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2]^+ \equiv [\text{M}]^+$: 383.2190 Gefunden: 383.2246
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)	3284 [w], 2966 [w], 1655 [s], 1600 [s], 1531 [s], 1408 [m], 1244 [s], 1165 [m], 972 [m], 844 [s], 717 [m], 626 [m].
Schmp. ($^\circ\text{C}$)	245.7

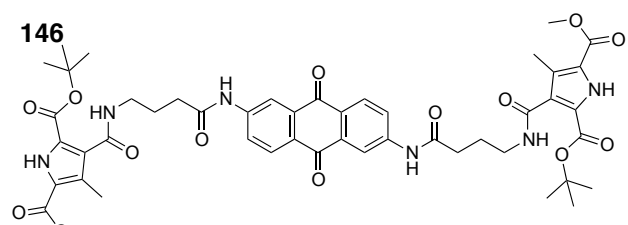
7.3.6.4 Synthese der Di-Pyrrole 145–148



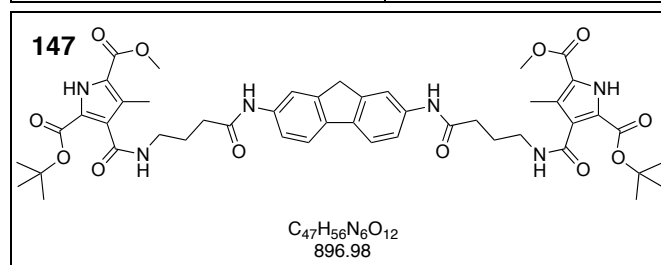
In eine Lösung bestehend aus der 3-Pyrrolsäure **50** (784 mg, 2.77 mmol, 2.0 äq), PyBOP (2.16 g, 4.15 mmol, 3 äq) und NMM (4 ml) in DMF (10 ml) wurde nach 10 Minuten Rühren bei RT das jeweilige Linker-Diamin **132–135** (1.38 mmol, 1 äq) zugegeben. Dieses Gemisch wurde weitere 12 Stunden bei 70°C gerührt und anschließend in Wasser

(200 ml) gegeben. Der somit entstandene Feststoff wurde abfiltriert und gründlich mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der Feststoffe konnten die Produkte **145** (1.18 g, 1.30 mmol, 94%), **146** (1.06 g, 1.13 mmol, 82%), **147** (1.15 g, 1.28 mmol, 93%) und **148** (1.00 g, 1.09 mmol, 79%) als rötliche Feststoffe isoliert werden.

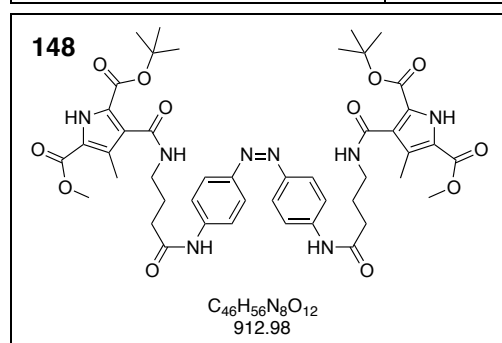
<p>145</p>  <p>$C_{46}H_{50}N_6O_{14}$ 910.92</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.45 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 2.17 (s, 6H, 2 CH ₃), 2.70 (t, 4H, $^3J = 6.6$ Hz, 2 CH ₂), 3.52 (t, 4H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 CH ₂), 3.78 (s, 6H, 2 OCH ₃), 8.06 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.15 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.12 (t, 2H, $^3J = 5.4$ Hz, 2 CH), 8.47 (d, 2H, $^3J = 1.8$ Hz, 2 NH), 10.65 (s, 2H, 2 NH), 12.10 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.47 (CH ₃), 27.72 (C(CH ₃) ₃), 35.34 (CH ₂), 36.41 (CH ₂), 51.38 (OCH ₃), 81.16 (C(CH ₃) ₃), 115.84 (CH), 121.02 (C _q), 123.39 (CH), 123.46 (C _q), 125.47 (C _q), 126.77 (C _q), 127.91 (C _q), 128.45 (CH), 134.32 (C _q), 144.75 (C _q), 158.80 (C _q), 160.73 (C _q), 164.47 (C _q), 170.45 (C _q), 181.33 (C _q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für [C ₄₆ H ₅₀ N ₆ O ₁₄ Na] ⁺ \equiv [MNa] ⁺ : 933.3277 Gefunden: 933.3411
IR ($\tilde{\nu}_{max}$ /cm ⁻¹)	3258 [w], 2938 [w], 1671 [s], 1583 [s], 1527 [s], 1449 [m], 1369 [m], 1301 [s], 1251 [s], 1154 [s], 1128 [m], 1086 [m], 1007 [m], 846 [m], 778 [m], 744 [m], 714 [m].
Schmp. (°C)	158.2

<p>146</p>  <p>$C_{48}H_{54}N_6O_{14}$ 938.97</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.47 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 1.84 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH ₂), 2.20 (s, 6H, 2 CH ₃), 2.46 (t, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH ₂), 3.25 (q, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH ₂), 3.78 (s, 6H, 2 OCH ₃), 8.09 (d, 2H, $^3J = 8.2$ Hz, 2 CH), 8.14 (d, 2H, $^3J = 8.6$ Hz, 2 CH), 8.20 (t, 2H, $^3J = 5.2$ Hz, 2 NH), 8.44 (d, 2H, $^3J = 1.8$ Hz, 2 CH), 10.57 (s, 2H, 2 NH), 12.34 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.58 (CH ₃), 24.94 (CH ₂), 27.76 (C(CH ₃) ₃), 33.98 (CH ₂), 38.46 (CH ₂), 51.38 (OCH ₃), 81.18 (C(CH ₃) ₃), 115.72 (CH), 121.02 (C _q), 123.30 (CH), 123.43 (C _q), 125.43 (C _q), 126.90 (C _q), 127.80 (C _q), 128.51 (CH), 134.35 (C _q), 144.78 (C _q), 158.84 (C _q), 160.73 (C _q), 164.33 (C _q), 171.13 (C _q), 181.33 (C _q).
HR-MS (ESI)	Berechnet für [C ₄₈ H ₅₄ N ₆ O ₁₄ Na] ⁺ \equiv [MNa] ⁺ : 961.3590

(DMSO, m/z)	Gefunden: 961.3533
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3321 [w], 2934 [w], 1697 [m], 1580 [s], 1529 [s], 1448 [m], 1368 [m], 1301 [s], 1252 [s], 1155 [s], 1128 [m], 1085 [m], 1002 [m], 845 [m], 778 [m], 745 [m], 715 [m].
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	182.6



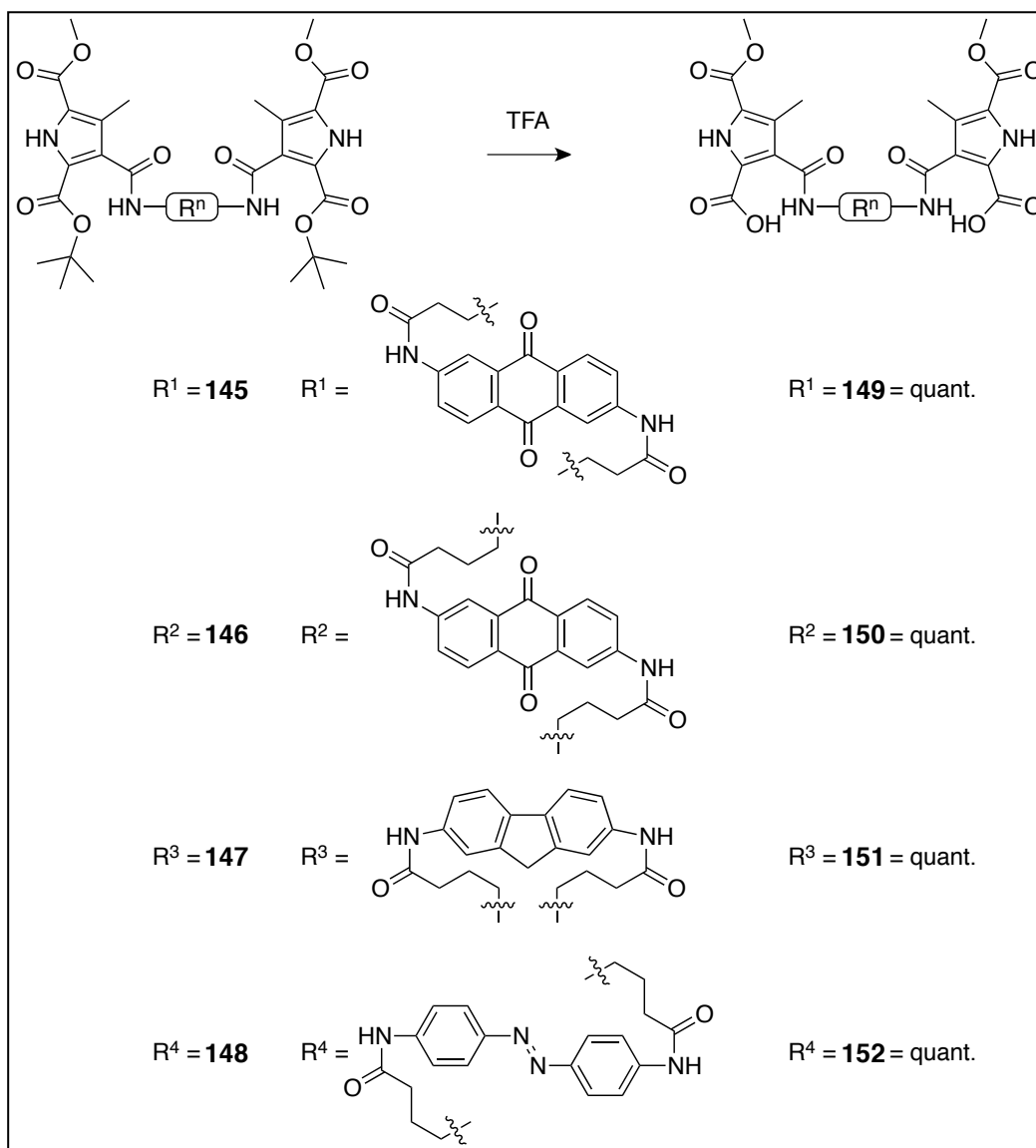
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	1.47 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.81 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 2.20 (s, 6H, 2 CH_3), 2.39 (t, 4H, $^3J = 7.5$ Hz, 2 CH_2), 3.24 (q, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH_2), 3.79 (s, 6H, 2 OCH_3), 3.85 (s, 2H, CH_2), 7.50 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, 2 CH), 7.69 (d, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, 2 CH), 7.87 (s, 2H, 2 CH), 8.19 (d, 2H, $^3J = 5.4$ Hz, 2 NH), 9.95 (s, 2H, 2 NH), 12.12 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	10.58 (CH_3), 24.36 (CH_2), 27.79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.21 (CH_2), 34.07 (CH_2), 45.83 (CH_2), 51.41 (OCH_3), 81.18 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.92 (CH), 117.86 (CH), 119.40 (CH), 121.05 (C_q), 123.45 (C_q), 125.42 (C_q), 126.98 (C_q), 136.15 (C_q), 137.72 (C_q), 143.44 (C_q), 158.90 (C_q), 160.76 (C_q), 164.34 (C_q), 170.76 (C_q), 181.33 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 919.3848 Gefunden: 919.4037
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3282 [w], 2932 [w], 1690 [m], 1638 [m], 1541 [m], 1472 [m], 1368 [m], 1301 [s], 1254 [s], 1159 [s], 1128 [m], 1084 [m], 845 [m], 781 [m], 700 [m].
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	289.6



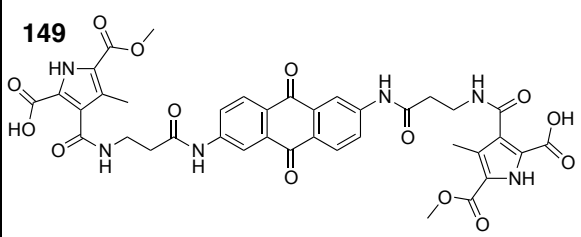
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	1.47 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.83 (t, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH_2), 2.20 (s, 6H, 2 CH_3), 2.44 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 3.24 (q, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH_2), 3.79 (s, 6H, 2 OCH_3), 7.82 (s, 8H, 8 CH), 8.20 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 NH), 10.24 (s, 2H, 2 NH), 12.12 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- D_6 , δ/ppm)	10.57 (CH_3), 25.01 (CH_2), 27.76 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.93 (CH_2), 38.54 (CH_2), 51.40 (OCH_3), 81.15 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 119.19 (CH), 121.04 (C_q), 123.32 (CH), 123.44 (C_q), 125.39 (C_q), 126.97 (C_q), 142.09 (C_q), 147.50 (C_q), 158.88 (C_q), 160.74 (C_q), 164.32 (C_q), 171.35 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 935.3910 Gefunden: 935.4032

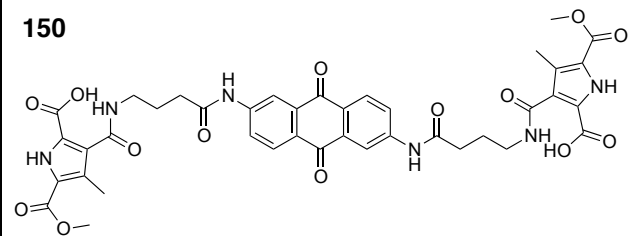
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3286 [m], 2930 [w], 2854 [w], 1718 [m], 1664 [m], 1634 [m], 1599 [w], 1518 [s], 1445 [w], 1408 [w], 1366 [w], 1270 [s], 1166 [s], 1132 [m], 967 [w], 845 [s], 779 [m], 697 [m].
Schmp. (°C)	215.7

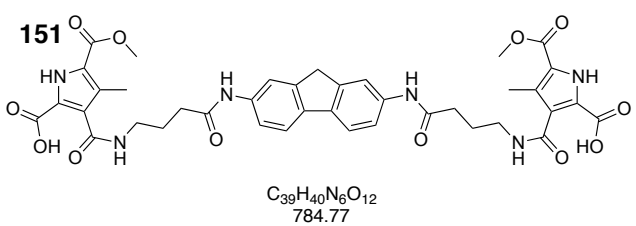
7.3.6.5 Synthese der Di-Pyrrolsäuren 149–152

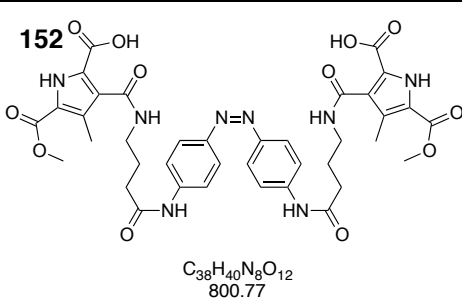


Eine Lösung bestehend aus dem jeweiligen Di-Pyrrol **145**–**148** (0.84 mmol) in TFA (10 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurden die dunkel violetten bis schwarzen Lösungen in Wasser (200 ml) gegeben und der so entstandene Feststoff abfiltriert. Nach Trocknen der Rohprodukte mit Phosphorpentoxid konnten die Produkte **149** (671 mg, 0.84 mmol, quant.), **150** (694 mg, 0.84 mmol, quant.), **151** (659 mg, 0.84 mmol, quant.) und **152** (673 mg, 0.84 mmol, quant.), als dunkel rote bis schwarze Feststoffe isoliert werden.

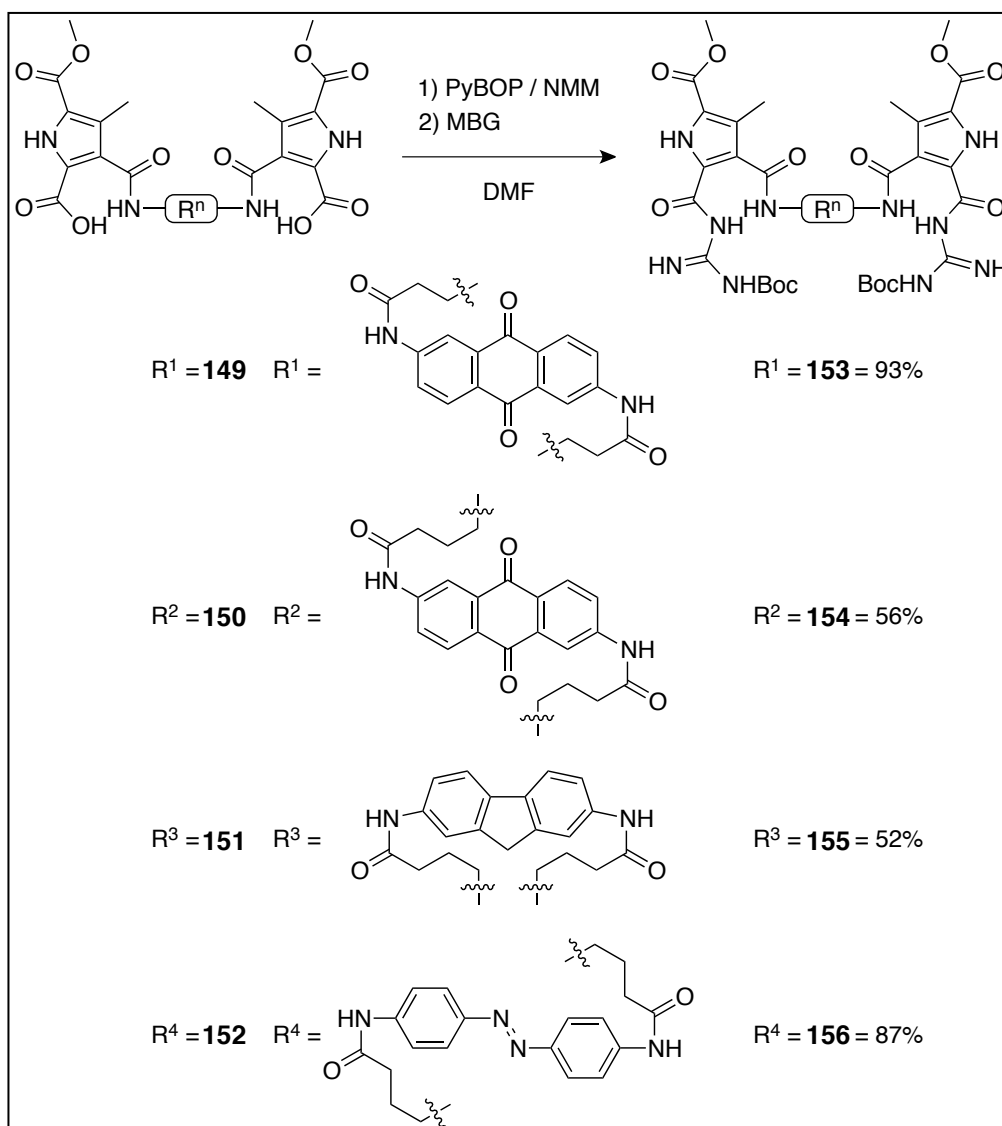
<p>149</p>  <p>$C_{38}H_{34}N_6O_{14}$ 798.71</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	2.27 (s, 6H, 2 CH_3), 2.70 (t, 4H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 CH_2), 3.54 (t, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH_2), 3.77 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.06 (d, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, 2 CH), 8.17 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, 2 CH), 8.47 (s, 2H, 2 CH), 10.66 (s, 2H, 2 NH), 12.12 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.76 (CH_3), 31.22 (CH_2), 36.38 (CH_2), 51.38 (OCH_3), 115.88 (CH), 121.39 (C_q), 123.43 (CH), 123.46 (C_q), 124.00 (C_q), 125.06 (C_q), 126.12 (C_q), 126.93 (CH), 127.82 (C_q), 128.00 (C_q), 160.64 (C_q), 160.78 (C_q), 164.85 (C_q), 170.49 (C_q), 181.37 (C_q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für $[C_{38}H_{34}N_6O_{14}Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 821.2025 Gefunden: 812.3098
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3423 [w], 1671 [m], 1572 [s], 1524 [s], 1438 [m], 1296 [m], 1148 [s], 1086 [m], 1023 [m], 958 [m], 887 [w], 808 [w], 777 [m], 774 [w], 704 [m], 613 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	238.9

<p>150</p>  <p>$C_{40}H_{38}N_6O_{14}$ 826.76</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.85 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 2.29 (s, 6H, 2 CH_3), 2.47 (t, 4H, $^3J = 7.5$ Hz, 2 CH_2), 3.30 (q, 4H, $^3J = 6.0$ Hz, 2 CH_2), 3.77 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.05 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.14 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, 2 CH), 8.32 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 NH), 8.43 (d, 2H, $^3J = 1.8$ Hz, 2 CH), 10.55 (s, 2H, 2 NH), 12.09 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.84 (CH_3), 30.36 (CH_2), 31.21 (CH_2), 38.56 (CH_2), 51.78 (OCH_3), 115.73 (CH), 121.35 (C_q), 123.29 (CH), 123.93 (C_q), 125.19 (C_q), 126.06 (C_q), 126.91 (C_q), 127.81 (CH), 134.34 (C_q), 144.78 (C_q), 160.61 (C_q), 160.78 (C_q), 164.74 (C_q), 172.01 (C_q), 181.33 (C_q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für $[C_{40}H_{38}N_6O_{14}]^+ \equiv [M]^+$: 827.2519 Gefunden: 827.2816
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3272 [w], 2930 [m], 2161 [w], 2027 [w], 1697 [s], 1650 [s], 1573 [s], 1522 [s], 1444 [m], 1303 [s], 1234 [s], 1174 [m], 1148 [m], 1082 [m], 1001 [m], 893 [m], 778 [m], 743 [m], 715 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	184.1

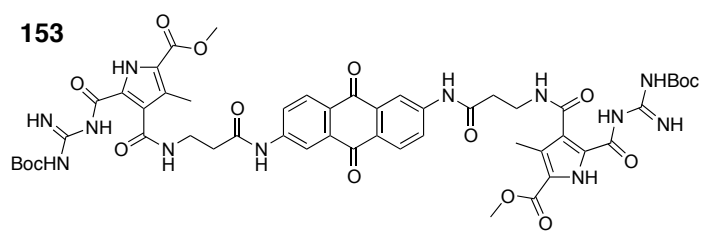
<p>151</p>  <p>$C_{39}H_{40}N_6O_{12}$ 784.77</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.83 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 2.29 (s, 6H, 2 CH_3), 2.40 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 3.28 (q, 4H, $^3J = 6.6$ Hz, 2 CH_2), 3.78 (s, 6H, 2 OCH_3), 3.85 (s, 2H, CH_2), 7.50 (d, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, 2 CH), 7.68 (d, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, 2 CH), 7.87 (s, 2H, 2 CH), 8.32 (t, 2H, $^3J = 5.4$ Hz, 2 NH), 9.93 (s, 2H, 2 NH), 12.12 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.83 (CH_3), 30.35 (CH_2), 33.98 (CH_2), 38.68 (CH_2), 46.35 (CH_2), 51.39 (OCH_3), 115.89 (CH), 117.83 (CH), 119.39 (CH), 121.36 (C_q), 123.95 (C_q), 125.26 (C_q), 126.01 (C_q), 136.14 (C_q), 137.71 (C_q), 143.43 (C_q), 160.63 (C_q), 160.77 (C_q), 164.74 (C_q), 170.79 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{39}H_{39}N_6O_{12}]^+ \equiv [M]^+$: 783.2631 Gefunden: 783.2212
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3282 [w], 1698 [m], 1517 [s], 1535 [s], 1472 [s], 1437 [m], 1253 [s], 1086 [m], 819 [m], 777 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	160.8

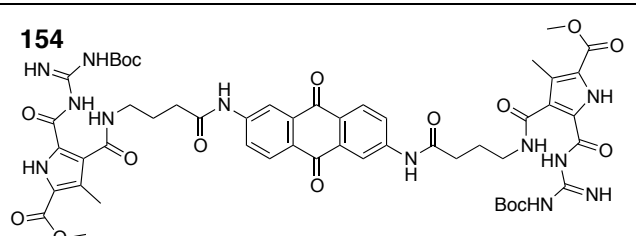
<p>152</p>  <p>$C_{38}H_{40}N_8O_{12}$ 800.77</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.83 (t, 4H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH_2), 2.29 (s, 6H, 2 CH_3), 2.45 (t, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH_2), 3.32 (q, 4H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH_2), 3.78 (s, 6H, 2 OCH_3), 7.82 (s, 8H, 8 CH), 8.32 (t, 2H, $^3J = 5.1$ Hz, 2 NH), 10.23 (s, 2H, 2 NH), 12.12 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.83 (CH_3), 30.35 (CH_2), 34.00 (CH_2), 38.61 (CH_2), 51.39 (OCH_3), 119.20 (CH), 121.35 (C_q), 123.32 (CH), 123.93 (C_q), 125.29 (C_q), 126.91 (C_q), 141.92 (C_q), 147.50 (C_q), 160.63 (C_q), 160.77 (C_q), 164.73 (C_q), 171.40 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[C_{38}H_{39}N_8O_{12}]^+ \equiv [M]^+$: 799.2693 Gefunden: 799.2850
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3329 [w], 2933 [w], 1698 [m], 1572 [s], 1531 [s], 1444 [m], 1254 [s], 1153 [m], 1086 [m], 848 [m], 778 [m], 617 [m], 627 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	157.3

7.3.6.6 Synthese der Di-Guanidin-Pyrrole 153–156



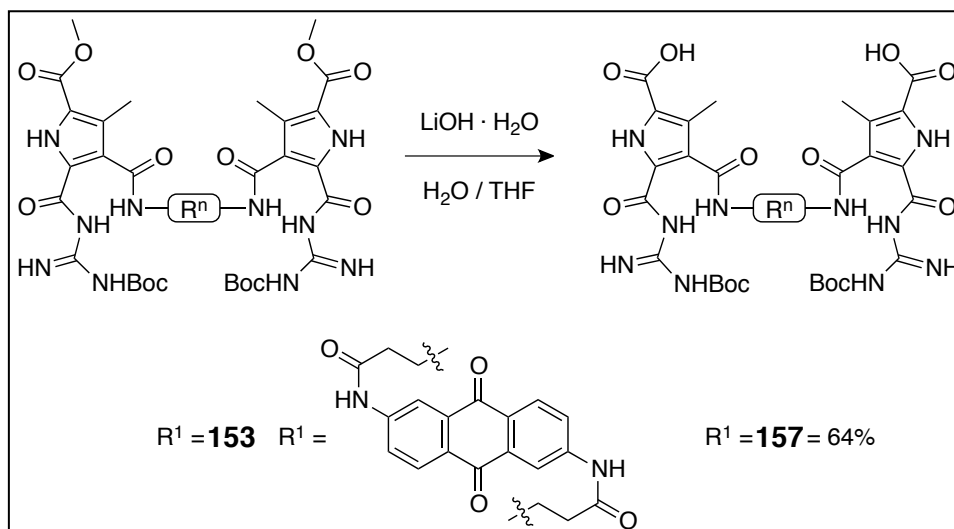
In eine Lösung bestehend aus der jeweiligen Di-Pyrrolsäure **149–152** (1.00 mmol, 1.0 äq), PyBOP (1.60 g, 3.10 mmol, 3 äq) und NMM (2 ml) in DMF (20 ml) wurde nachdem sie 10 Minuten RT gerührt wurde Monobocguanidin (491 mg, 3.10 mmol, 3.0 äq) hinzugegeben. Diese Lösung wurde 12 Stunden bei RT gerührt und anschließend in Wasser (200 ml) gegeben. Die so entstandenen Feststoffe wurden abfiltriert und gründlich mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der Rohprodukte wurden diese mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , $\text{EE}/\text{CHCl}_3 = 2/1$) gereinigt. Somit konnten die Produkte **153** (1.01 g, 0.93 mmol, 93%), **154** (621 mg, 0.56 mmol, 56%), **155** (555 mg, 0.52 mmol, 52%) und **156** (942 mg, 0.87 mmol, 87%) als rötliche Feststoffe isoliert werden.

<p>153</p>  <p>$C_{50}H_{56}N_{12}O_{16}$ 1081.05</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.49 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 2.49 (s, 6H, 2 CH ₃), 2.74 (t, 4H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 CH ₂), 3.61 (q, 4H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 CH ₂), 3.87 (s, 6H, 2 OCH ₃), 8.12 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.19 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, 2 CH), 8.47 (s, 2H, 2 CH), 8.69 (s, 2H, 2 NH), 9.63 (br.s, 2H, 2 NH), 9.79 (br.s, 2H, 2 NH), 10.70 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	11.55 (CH ₃), 27.66 (C(CH ₃) ₃), 35.16 (CH ₂), 36.71 (CH ₂), 51.54 (OCH ₃), 83.64 (C(CH ₃) ₃), 115.85 (CH), 123.36 (C _q), 127.93 (CH), 128.43 (C _q), 129.56 (C _q), 134.31 (C _q), 144.54 (C _q), 144.68 (CH), 158.04 (C _q), 160.89 (C _q), 162.28 (C _q), 163.96 (C _q), 170.69 (C _q), 181.28 (C _q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	<p>Berechnet für $[C_{50}H_{57}N_{12}O_{16}]^+ \equiv [MH]^+$: 1081.4010 Gefunden: 1081.5355</p> <p>Berechnet für $[C_{50}H_{56}N_{12}O_{16}Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 1103.3829 Gefunden: 1103.3889</p>
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3267 [w], 2936 [w], 1629 [m], 1583 [s], 1528 [s], 1419 [m], 1370 [m], 1303 [s], 1235 [s], 1146 [s], 1084 [m], 1004 [m], 847 [m], 777 [m], 744 [m], 620 [m].
Schmp. (°C)	222.9

<p>154</p>  <p>$C_{52}H_{60}N_{12}O_{16}$ 1109.10</p>	
1H -NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.48 (s, 18H, 2 C(CH ₃) ₃), 1.88 (t, 4H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH ₂), 2.41 (s, 6H, 2 CH ₃), 2.50 (t, 4H, $^3J = 6.2$ Hz, 2 CH ₂), 3.23 (q, 4H, $^3J = 6.0$ Hz, 2 CH ₂), 3.78 (s, 6H, 2 OCH ₃), 8.01 (d, 2H, $^3J = 9.0$ Hz, 2 CH), 8.04 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.39 (s, 2H, 2 CH), 8.67 (s, 2H, 2 NH), 9.34 (br.s, 2H, 2 NH), 10.55 (br.s, 2H, 2 NH), 10.68 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	9.32 (CH ₃), 27.68 (C(CH ₃) ₃), 31.00 (CH ₂), 32.95 (CH ₂), 38.22 (CH ₂), 51.81 (OCH ₃), 83.64 (C(CH ₃) ₃), 115.90 (CH), 115.75 (C _q), 121.41 (CH), 123.19 (C _q), 125.38 (C _q), 126.18 (C _q), 127.22 (C _q), 128.68 (CH), 133.86 (C _q), 144.10 (C _q), 158.96 (C _q), 160.47 (C _q), 164.02 (C _q), 171.10 (C _q), 180.78 (C _q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	<p>Berechnet für $[C_{52}H_{61}N_{12}O_{16}]^+ \equiv [MH]^+$: 1109.4323 Gefunden: 1109.4113</p> <p>Berechnet für $[C_{52}H_{60}N_{12}O_{16}Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 1131.4142 Gefunden: 1131.2778</p>

IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3295 [w], 1628 [m], 1582 [s], 1530 [s], 1417 [m], 1303 [m], 1241 [s], 1145 [s], 1086 [s], 846 [s], 745 [m], 677 [m], 639 [m].
Schmp. (°C)	247.6
<p>155</p> <p>$\text{C}_{51}\text{H}_{62}\text{N}_{12}\text{O}_{14}$ 1067.11</p>	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	1.50 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.01 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 2.46 (t, 4H, $^3J = 7.9$ Hz, 2 CH_2), 2.68 (s, 6H, 2 CH_3), 3.54 (q, 4H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 CH_2), 3.80 (s, 2H, CH_2), 3.85 (s, 6H, 2 OCH_3), 7.49 (d, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, 2 CH), 7.52 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, 2 CH), 7.56 (s, 2H, 2 CH), 7.92 (s, 2H, 2 NH), 8.67 (br.s, 2H, 2 NH), 8.97 (br.s, 2H, 2 NH), 9.67 (br.s, 2H, 2 NH), 10.18 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	12.45 (CH_3), 28.08 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.81 (CH_2), 32.35 (CH_2), 35.05 (CH_2), 45.52 (CH_2), 51.76 (OCH_3), 82.43 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.37 (CH), 116.70 (CH), 118.63 (CH), 119.49 (C_q), 120.63 (C_q), 121.77 (C_q), 125.32 (C_q), 130.33 (C_q), 130.77 (C_q), 137.42 (C_q), 144.07 (C_q), 146.06 (C_q), 158.71 (C_q), 161.44 (C_q), 165.373 (C_q), 171.88 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{51}\text{H}_{63}\text{N}_{12}\text{O}_{14}]^+ \equiv [\text{MH}]^+$: 1067.4581 Gefunden: 1067.4610 Berechnet für $[\text{C}_{51}\text{H}_{62}\text{N}_{12}\text{O}_{14}\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 1089.4401 Gefunden: 1089.4599
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	2925 [m], 2856 [w], 1713 [m], 1632 [m], 1536 [m], 1445 [m], 1369 [m], 1241 [s], 1146 [s], 1081 [s], 1012 [s], 913 [m], 842 [m], 778 [m], 696 [s],
Schmp. (°C)	153.6
<p>156</p> <p>$\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_{14}\text{O}_{14}$ 1083.11</p>	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	1.53 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.02 (t, 4H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH_2), 2.47 (t, 4H, $^3J = 6.6$ Hz, 2 CH_2), 2.72 (s, 6H, 2 CH_3), 3.57 (q, 4H, $^3J = 6.0$ Hz, 2 CH_2), 3.90 (s, 6H, 2 OCH_3), 7.87 (s, 8H, 8 CH), 8.70 (s, 2H, 2 NH), 8.85 (br.s, 2H, 2 NH), 10.01 (br.s, 2H, 2 NH), 10.19 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ/ppm)	12.54 (CH_3), 28.14 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.86 (CH_2), 32.45 (CH_2), 37.97 (CH_2), 51.93 (OCH_3), 80.79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 119.81 (CH), 120.79 (C_q), 121.84 (CH), 123.81 (C_q), 126.76 (C_q), 128.71 (C_q), 141.43 (C_q), 148.91 (C_q), 158.58 (C_q), 161.55 (C_q), 166.10 (C_q), 172.11 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_{14}\text{O}_{14}\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^{2+}$: 1105.4462 Gefunden: 1105.4593

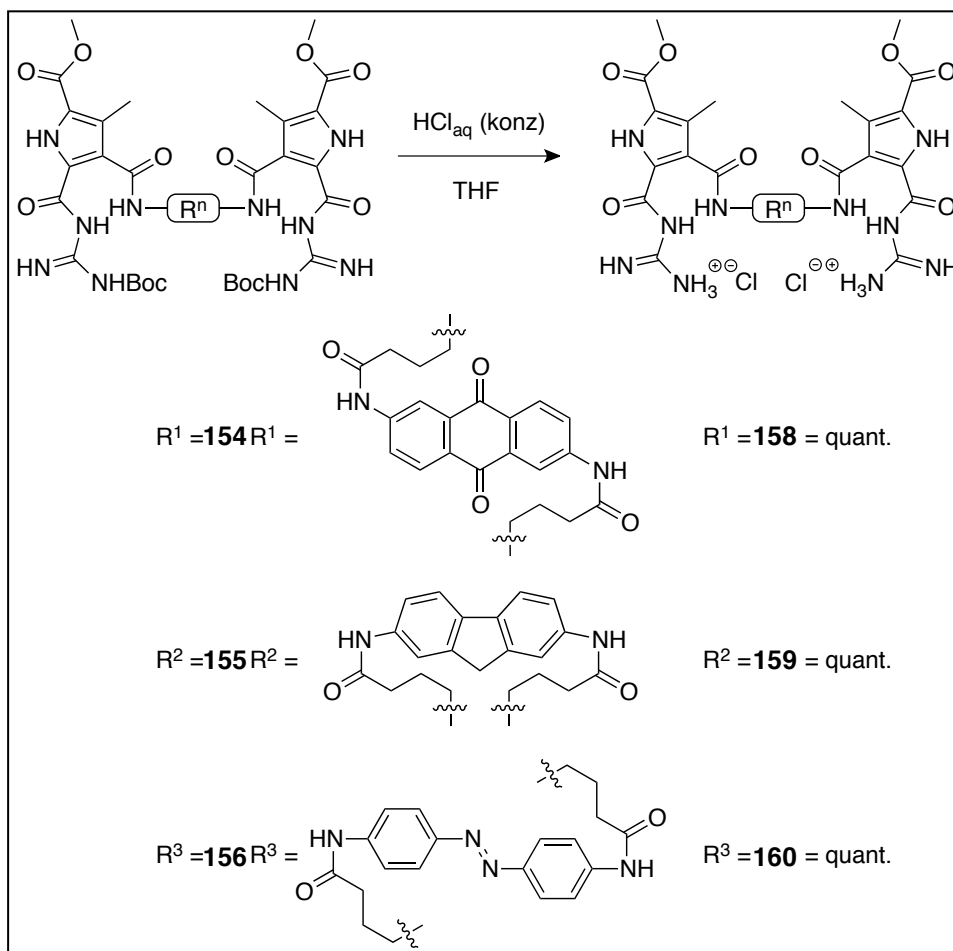
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3384 [m], 2927 [w], 2854 [m], 1627 [s], 1529 [s], 1444 [s], 1413 [m], 1369 [m], 1236 [s], 1144 [s], 1080 [s], 847 [m], 776 [m], 610 [m].
Schmp. (°C)	265.2

7.3.6.7 Synthese der Di-Pyrrolsäure **157**

Eine Lösung bestehend aus dem Di-Guanidin-Pyrrol **153** (100 mg, 0.09 mmol, 1.0 äq) und Lithiumhydroxid Monohydrat (16 mg, 0.37 mmol, 4 äq) in einem THF/Wasser Gemisch (13 ml, 10/3) wurde bei RT für 12 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit 5%-iger HCl_{aq} auf pH 2-4 eingestellt. Daraufhin wurde der in der Kälte ausgefallene Niederschlag mit Phosphorpentoxid getrocknet, wodurch das Produkt **157** (62 mg, 0.6 mmol, 64%) als dunkelbraunes Pulver isoliert werden konnte.

<p>157</p> <p style="text-align: center;">$\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$ 1053.00</p>	
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	1.44 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.43 (s, 6H, 2 CH_3), 2.69 (s, 4H, 2 CH_2), 3.55 (s, 4H, 2 CH_2), 8.08 (d, 2H, $^3J = 6.6$ Hz, 2 CH), 8.15 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.43 (s, 2H, 2 CH), 8.68 (s, 2H, 2 NH), 9.31 (br.s, 2H, 2 NH), 9.71 (br.s, 2H, 2 NH), 10.59 (s, 2H, 2 NH), 10.65 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ/ppm)	11.52 (CH_3), 27.65 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.19 (CH_2), 36.71 (CH_2), 83.05 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.86 (CH), 117.69 (C_q), 121.27 (CH), 122.63 (C_q), 123.39 (C_q), 127.97 (C_q), 128.13 (C_q), 144.70 (CH), 157.83 (C_q), 161.80 (C_q), 164.09 (C_q), 170.70 (C_q), 180.03 (C_q), 181.32 (C_q), 182.22 (C_q).
HR-MS (ESI) (DMSO , m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_{12}\text{O}_{16}\text{Na}]^+ \equiv [\text{MNa}]^+$: 1075.3516 Gefunden: 1075.5040

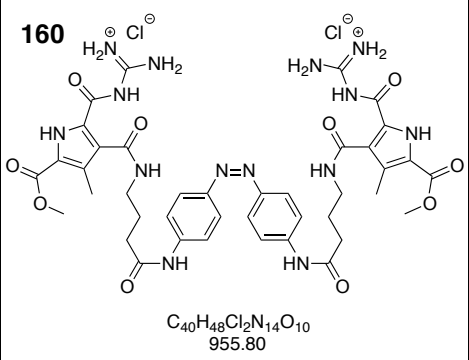
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3338 [m], 3170 [m], 2919 [m], 2850 [m], 1667 [m], 1578 [s], 1530 [s], 1440 [m], 1338 [m], 1301 [s], 1260 [s], 1143 [s], 1089 [m], 883 [m], 841 [m], 775 [m], 743 [m], 615 [m].
Schmp. (°C)	271.7

7.3.6.8 Synthese der Di-Pyrrol-Chloride **158–160**

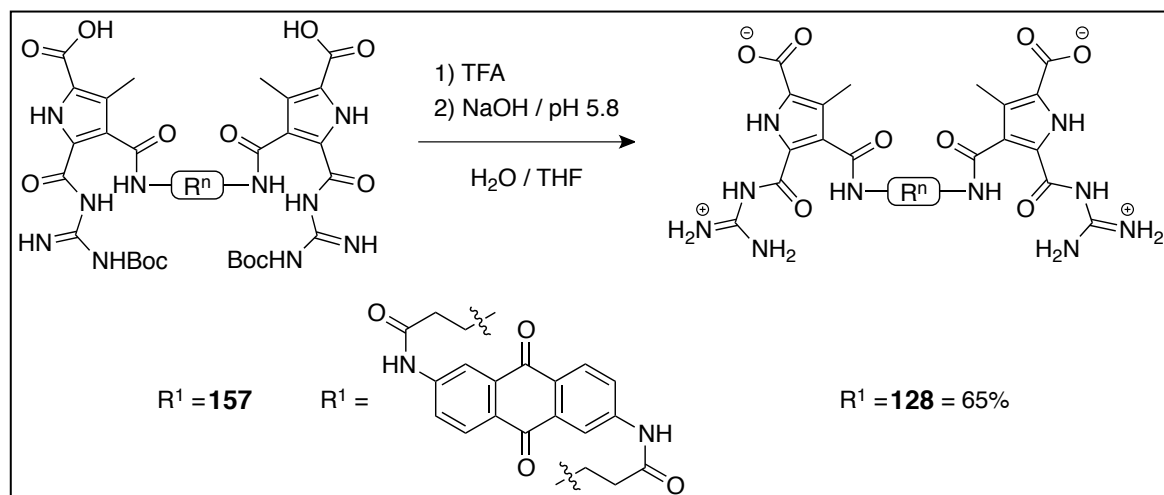
Eine Lösung bestehend aus dem jeweiligen Di-Guanidin-Pyrrol **154–156** (0.56 mmol) in THF (10 ml) und konz. HCl_{aq} (4 ml) wurde 12 Stunden bei RT gerührt. Nach destillativem Entfernen der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mit 5%-iger HCl_{aq} lyophilisiert wodurch die Produkte **158** (550 mg, 0.56 mmol, quant.), **159** (526 mg, 0.56 mmol, quant.) und **160** (535 mg, 0.56 mmol, quant.) als dunkelrote Feststoffe isoliert werden konnten.

<p>158</p> <p>$C_{42}H_{46}Cl_2N_{12}O_{12}$ 981.79</p>	
1H -NMR (500 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.85 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 2.29 (s, 6H, 2 CH_3), 2.47 (t, 4H, $^3J = 7.5$ Hz, 2 CH_2), 3.30 (q, 4H, $^3J = 6.0$ Hz, 2 CH_2), 3.77 (s, 6H, 2 OCH_3), 8.05 (d, 2H, $^3J = 8.7$ Hz, 2 CH), 8.14 (d, 2H, $^3J = 8.4$ Hz, 2 CH), 8.32 (t, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, 2 NH), 8.43 (d, 2H, $^3J = 1.8$ Hz, 2 CH), 10.55 (s, 2H, 2 NH), 12.09 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.84 (CH_3), 30.36 (CH_2), 31.21 (CH_2), 38.56 (CH_2), 51.78 (OCH_3), 115.73 (CH), 121.35 (C_q), 123.29 (CH), 123.93 (C_q), 125.19 (C_q), 126.06 (C_q), 126.91 (C_q), 127.81 (CH), 134.34 (C_q), 144.78 (C_q), 160.61 (C_q), 160.78 (C_q), 164.74 (C_q), 172.01 (C_q), 181.33 (C_q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für $[C_{42}H_{45}N_{12}O_{12}]^+ \equiv [M]^+$: 909.3274 Gefunden: 909.2324
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3272 [w], 2930 [m], 2161 [w], 2027 [w], 1697 [s], 1650 [s], 1573 [s], 1522 [s], 1444 [m], 1303 [s], 1234 [s], 1174 [m], 1148 [m], 1082 [m], 1001 [m], 893 [m], 778 [m], 743 [m], 715 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	184.1

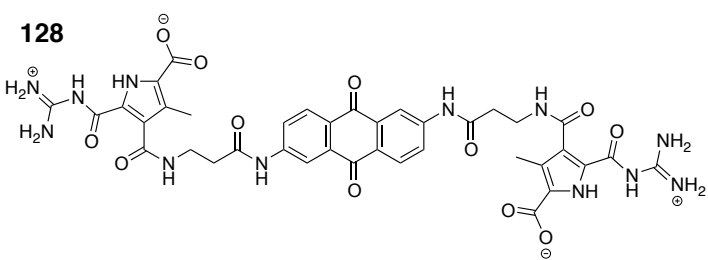
<p>159</p> <p>$C_{41}H_{48}Cl_2N_{12}O_{10}$ 939.80</p>	
1H -NMR (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.83 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 2.29 (s, 6H, 2 CH_3), 2.40 (t, 4H, $^3J = 7.2$ Hz, 2 CH_2), 3.28 (q, 4H, $^3J = 6.6$ Hz, 2 CH_2), 3.78 (s, 6H, 2 OCH_3), 3.85 (s, 2H, CH_2), 7.50 (d, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, 2 CH), 7.68 (d, 2H, $^3J = 8.1$ Hz, 2 CH), 7.87 (s, 2H, 2 CH), 8.32 (t, 2H, $^3J = 5.4$ Hz, 2 NH), 9.93 (s, 2H, 2 NH), 12.12 (s, 2H, 2 NH).
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.83 (CH_3), 30.35 (CH_2), 33.98 (CH_2), 38.68 (CH_2), 46.35 (CH_2), 51.39 (OCH_3), 115.89 (CH), 117.83 (CH), 119.39 (CH), 121.36 (C_q), 123.95 (C_q), 125.26 (C_q), 126.01 (C_q), 136.14 (C_q), 137.71 (C_q), 143.43 (C_q), 160.63 (C_q), 160.77 (C_q), 164.74 (C_q), 170.79 (C_q).
HR-MS (ESI) (DMSO, m/z)	Berechnet für $[C_{41}H_{47}N_{12}O_{10}]^+ \equiv [M]^+$: 867.3533 Gefunden: 867.3529
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3282 [w], 1698 [m], 1517 [s], 1535 [s], 1472 [s], 1437 [m], 1253 [s], 1086 [m], 819 [m], 777 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	160.8

 <p>160</p> <p>$\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{N}_{14}\text{O}_{10}$ 955.80</p>	
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.83 (t, 4H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH_2), 2.29 (s, 6H, 2 CH_3), 2.45 (t, 4H, $^3J = 6.3$ Hz, 2 CH_2), 3.32 (q, 4H, $^3J = 6.9$ Hz, 2 CH_2), 3.78 (s, 6H, 2 OCH_3), 7.82 (s, 8H, 8 CH), 8.32 (t, 2H, $^3J = 5.1$ Hz, 2 NH), 10.23 (s, 2H, 2 NH), 12.12 (s, 2H, 2 NH).
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.83 (CH_3), 30.35 (CH_2), 34.00 (CH_2), 38.61 (CH_2), 51.39 (OCH_3), 119.20 (CH), 121.35 (C_q), 123.32 (CH), 123.93 (C_q), 125.29 (C_q), 126.91 (C_q), 141.92 (C_q), 147.50 (C_q), 160.63 (C_q), 160.77 (C_q), 164.73 (C_q), 171.40 (C_q).
HR-MS (ESI) (MeOH, m/z)	Berechnet für $[\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_{14}\text{O}_{10}]^+ \equiv [\text{M}]^+$: 883.3594 Gefunden: 883.2515
IR ($\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)	3329 [w], 2933 [w], 1698 [m], 1572 [s], 1531 [s], 1444 [m], 1254 [s], 1153 [m], 1086 [m], 848 [m], 778 [m], 617 [m], 627 [m].
Schmp. ($^\circ\text{C}$)	157.3

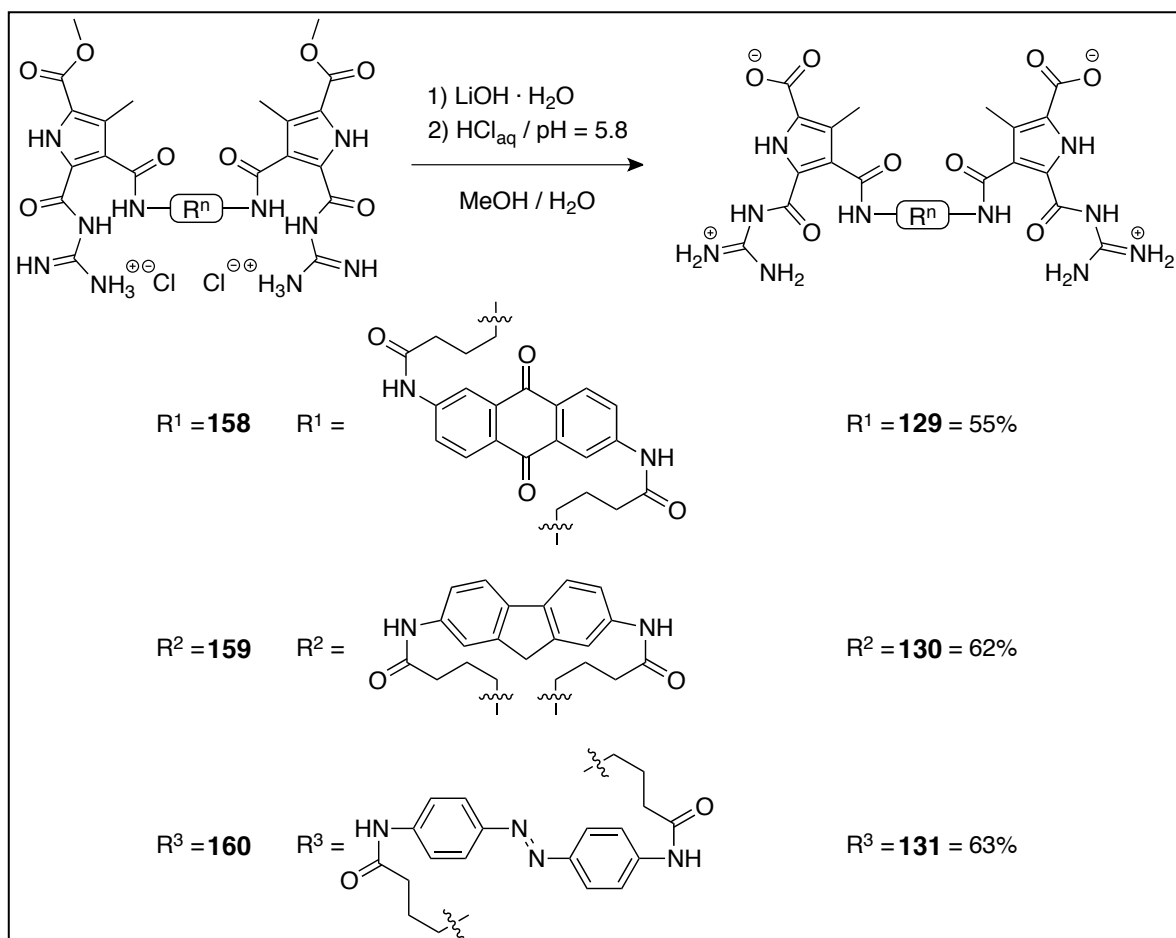
7.3.6.9 Synthese des divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterions 128



Die Di-Pyrrolsäure **157** (410 mg, 0.39 mmol) wurde in TFA (10 ml) 12 Stunden bei RT gerührt. Nach destillativem Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt in NaOH-Lsg. (50 ml) gelöst und anschließend mit 5%-iger HCl_{aq} auf einen pH-Wert von 5.8 eingestellt. Anschließend wurde das ausgefallene Rohprodukt abfiltriert und gründlich mit Wasser, Et_2O und CHCl_3 gewaschen. Nach Trocknen mit Phosphorpentoxid konnte das Zwitterion **128** (216 mg, 0.25 mmol, 65%) als ziegelrotes Pulver isoliert werden.

<p>128</p>  <p>$C_{38}H_{36}N_{12}O_{12}$ 852.77</p>	
1H -NMR (protoniert) (500 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	1.19 (t, 2.43, 4H, $^3J = 4.5$ Hz, 2 CH_2), 2.28 (s, 6H, 2 CH_3), 2.74 (t, 4H, $^3J = 3.9$ Hz, 2 CH_2), 8.07 (d, 2H, $^3J = 5.1$ Hz, 2 CH), 8.16 (d, 2H, $^3J = 5.1$ Hz, 2 CH), 8.48 (t, 2H, $^3J = 3.6$ Hz, 2 NH), 8.51 (d, 2H, $^3J = 0.9$ Hz, 2 CH), 8.51 (br.s, 8H, 4 NH_2), 10.80 (s, 2H, 2 NH), 12.34 (s, 2H, 2 NH), 12.46 (br.s, 2H, 2 OH).
^{13}C -NMR (protoniert) (125 MHz, DMSO- D_6 , δ /ppm)	10.69 (CH_3), 35.65 (CH_2), 36.24 (CH_2), 115.86 (CH), 123.45 (CH), 123.72 (C_q), 123.77 (C_q), 125.59 (C_q), 126.40 (C_q), 128.04 (C_q), 128.51 (CH), 134.84 (C_q), 144.72 (C_q), 154.77 (C_q), 159.18 (C_q), 161.57 (C_q), 164.72 (C_q), 170.54 (C_q), 181.41 (C_q).
HR-MS (ESI) (5% ige HCl_{aq} , m/z)	<p>Berechnet für $[C_{38}H_{37}N_{12}O_{12}]^+ \equiv [M]^+$: 853.2648 Gefunden: 853.2448</p> <p>Berechnet für $[C_{38}H_{36}N_{12}O_{12}Na]^+ \equiv [MNa]^+$: 875.2468 Gefunden: 875.1559</p>
IR ($\tilde{\nu}_{max}/cm^{-1}$)	3316 [w], 1661 [m], 1577 [s], 1527 [s], 1436 [m], 1332 [s], 1301 [s], 1262 [s], 1205 [m], 1151 [m], 1090 [m], 999 [m], 958 [m], 887 [m], 813 [m], 743 [m], 711 [m], 622 [m].
Schmp. ($^{\circ}C$)	286.6 (Zersetzung)

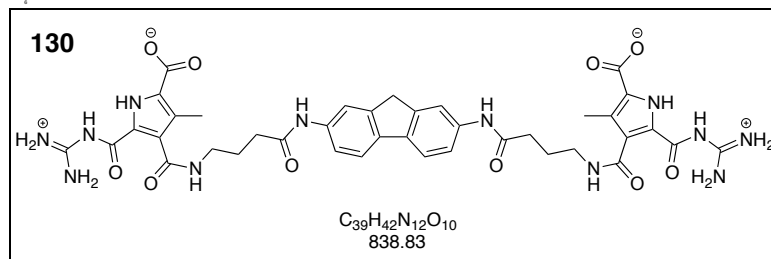
7.3.6.10 Synthese der divalenten, aromatisch-verbrückten Zwitterionen 129–131



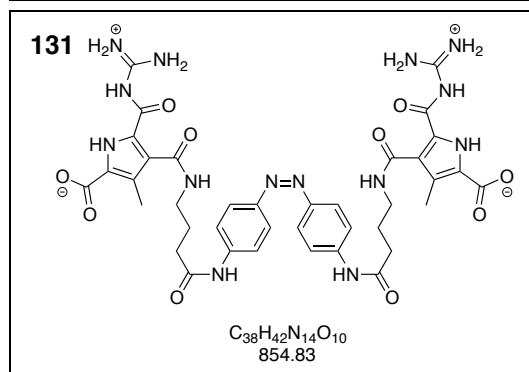
Eine Lösung bestehend aus den jeweiligen Di-Pyrrol-Chloriden **158–160** (0.65 mmol) und Lithiumhydroxid Monohydrat (326 mg, 7.78 mmol, 12 äq) in einem THF/Wasser Gemisch (20 ml, 1/1) wurde bei RT für 12 Stunden gerührt. Anschließend wurden die Lösemittel destillativ entfernt und das Feststoffgemisch erneut in Wasser gelöst. Nach Einstellen des pH-Wertes auf 5.8 konnten die ausgefallenen Rohprodukte abfiltriert und gründlich mit Wasser, Et_2O und CHCl_3 gewaschen werden. Nach Trocknen mit Phosphorpentoxid konnten die Zwitterionen **129** (315 mg, 0.36 mmol, 55%), **130** (338 mg, 0.40 mmol, 62%) und **131** (350 mg, 0.41 mmol, 63%) als dunkelrote Pulver isoliert werden.

<p>129</p> <p>$\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$ 880.82</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm)</p> <p>1.85 (br.s, 4H, 2 CH_2), 2.25 (br.s, 6H, 2 CH_3), 2.33 (br.s, 4H, 2 CH_2), 3.22 (br.s, 4H, 2 CH_2), 7.90 (d, 2H, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 CH), 8.05 (d, 2H, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$, 2 CH), 8.07 (br.s, 4H, 2 NH_2), 8.39 (d, 2H, $^3J =$</p>
---	--

	8.8 Hz, 2 CH), 9.93 (br.s, 4H, 2 NH ₂), 10.53 (s, 2H, 2 NH), 12.71 (br.s, 2H, 2 NH), 14.70 (br.s, 2H, 2 NH).
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₄₀ H ₄₁ N ₁₂ O ₁₂] ⁺ ≡ [M] ⁺ : 881.2961 Gefunden: 881.2796 Berechnet für [C ₄₀ H ₄₀ N ₁₂ O ₁₂ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 903.2781 Gefunden: 903.1902
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3165 [w], 1661 [m], 1577 [s], 1527 [s], 1436 [m], 1332 [s], 1301 [s], 1262 [s], 1205 [m], 1151 [m], 1090 [m], 999 [m], 958 [m], 887 [m], 813 [m], 743 [m], 711 [m], 622 [m].
Schmp. (°C)	278.9 (Zersetzung)



¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , <i>i</i> /ppm)	1.82 (t, 4H, ³ <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 CH ₂), 2.24 (s, 6H, 2 CH ₃), 2.40 (t, 4H, ³ <i>J</i> = 9.6 Hz, 2 CH ₂), 3.26 (q, 4H, ³ <i>J</i> = 6.5 Hz, 2 CH ₂), 3.84 (s, 2H, CH ₂), 7.50 (d, 2H, ³ <i>J</i> = 6.9 Hz, 2 CH), 7.67 (d, 2H, ³ <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 CH), 7.85 (s, 2H, 2 CH), 8.06 (br.s, 4H, 2 NH ₂), 9.94 (s, 2H, 2 NH), 9.94 (br.s, 4H, 2 NH ₂), 12.76 (br.s, 2H, 2 NH), 14.70 (br.s, 2H, 2 NH).
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₃₉ H ₄₂ N ₁₂ O ₁₀ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 861.3039 Gefunden: 861.3107
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3167 [w], 2930 [m], 1654 [m], 1591 [s], 1538 [s], 1469 [s], 1434 [s], 1338 [s], 1263 [s], 1206 [m], 1093 [m], 956 [m], 869 [m], 813 [m], 760 [m], 700 [m], 620 [m].
Schmp. (°C)	268.1 (Zersetzung)



¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆ , <i>δ</i> /ppm)	1.84 (t, 4H, ³ <i>J</i> = 6.6 Hz, 2 CH ₂), 2.26 (s, 6H, 2 CH ₃), 2.46 (t, 4H, ³ <i>J</i> = 6.2 Hz, 2 CH ₂), 3.63 (q, 4H, ³ <i>J</i> = 6.7 Hz, 2 CH ₂), 7.82 (s, 8H, 8 CH), 8.03 (br.s, 4H, 2 NH ₂), 8.17 (s, 2H, 2 NH), 9.92 (br.s, 4H, 2 NH ₂), 10.26 (s, 2H, 2 NH), 12.77 (br.s, 2H, 2 NH), 14.72 (br.s, 2H, 2 NH).
HR-MS (ESI) (DMSO, <i>m/z</i>)	Berechnet für [C ₃₈ H ₄₂ N ₁₄ O ₁₀ Na] ⁺ ≡ [MNa] ⁺ : 877.3101 Gefunden: 877.3206
IR ($\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$)	3170 [w], 2932 [w], 1661 [m], 1590 [s], 1528 [s], 1439 [s], 1339 [s], 1297 [m], 1339 [s], 1260 [s], 1152 [m], 1093 [m], 958 [m], 846 [m], 813 [m], 757 [m], 684 [m], 668 [m], 618 [m].

Schmp. (°C)	265.2 (Zersetzung)
-------------	--------------------

IIX. ANHANG

8.1 HPLC-Reinheitsanalysen

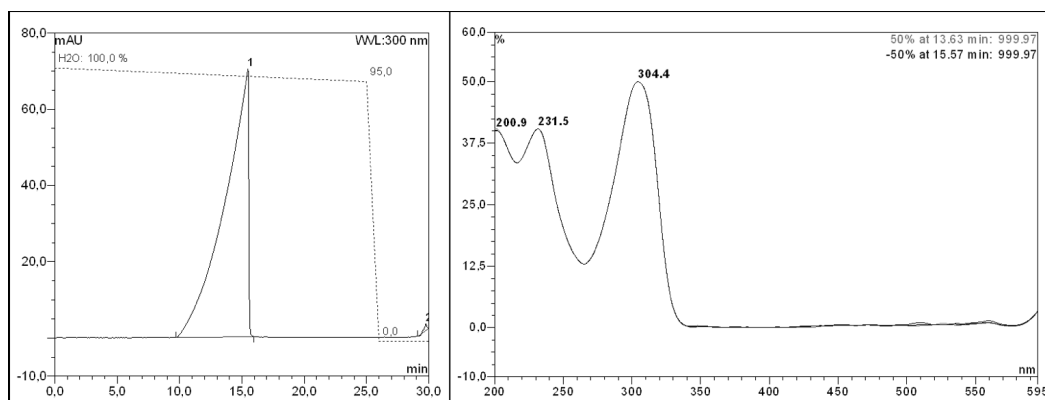


Abb. 8.1.1 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **62•NEt₃**: Lösemittelgradient 10%–100% MeOH + 0.05% NEt₃; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 15.50 min, Reinheit: 300 nm = 96%, 270 nm = 95%.

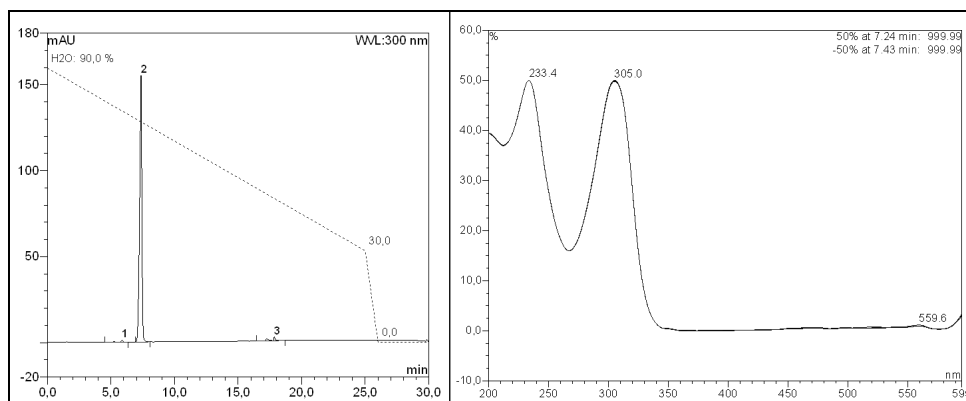


Abb. 8.1.2 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **67•NEt₃**: Lösemittelgradient 10%–100% MeOH + 0.05% NEt₃; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 7.36 min, Reinheit: 300 nm = 97%, 270 nm = 94%.

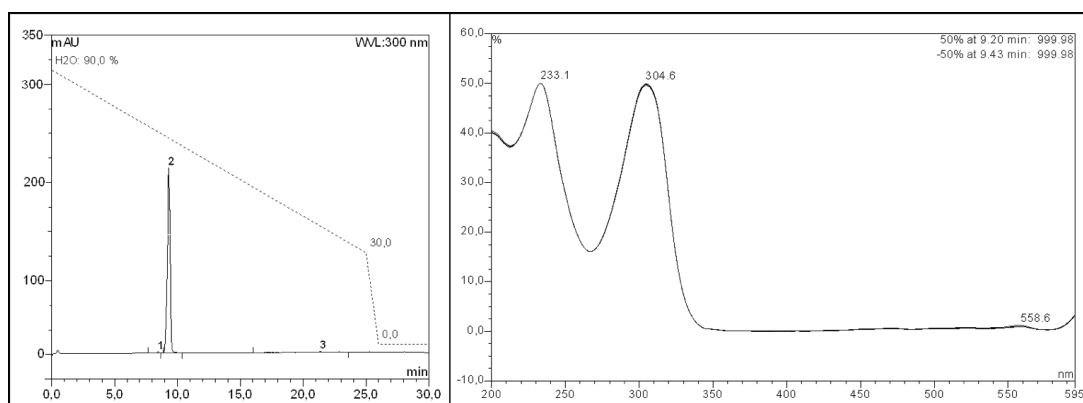


Abb. 8.1.3 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **68**·NEt₃: Lösemittelgradient 10%–100% MeOH + 0.05% NEt₃; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 9.36 min, Reinheit: 300 nm = 97%, 270 nm = 91%.

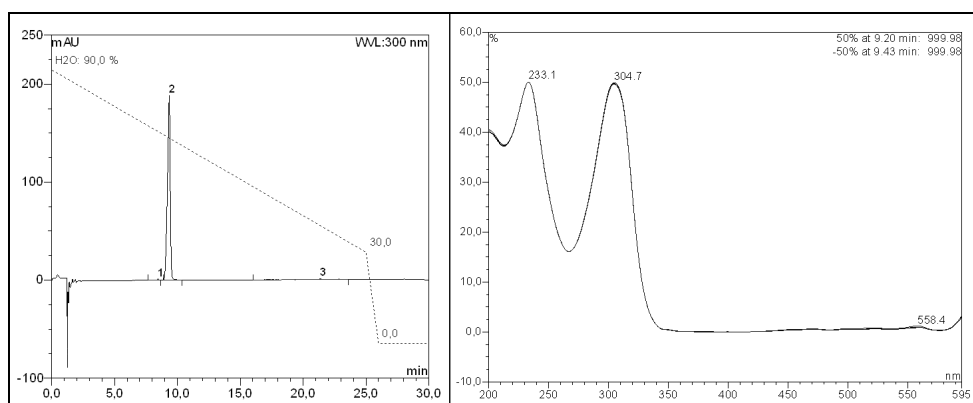


Abb. 8.1.4 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **69**·NEt₃: Lösemittelgradient 10%–100% MeOH + 0.05% NEt₃; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 9.36 min, Reinheit: 300 nm = 98%, 270 nm = 92%.

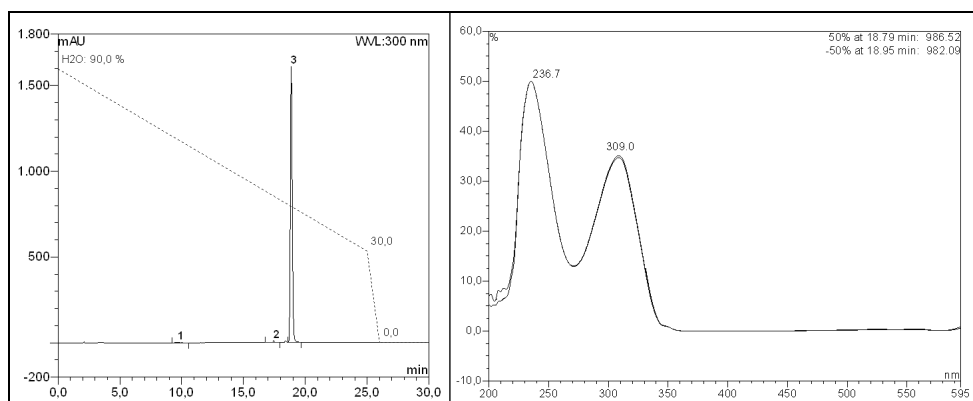


Abb. 8.1.5 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **70**·NEt₃: Lösemittelgradient 10%–100% MeOH + 0.05% NEt₃; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 18.86 min, Reinheit: 300 nm = 99%, 270 nm = 99%.

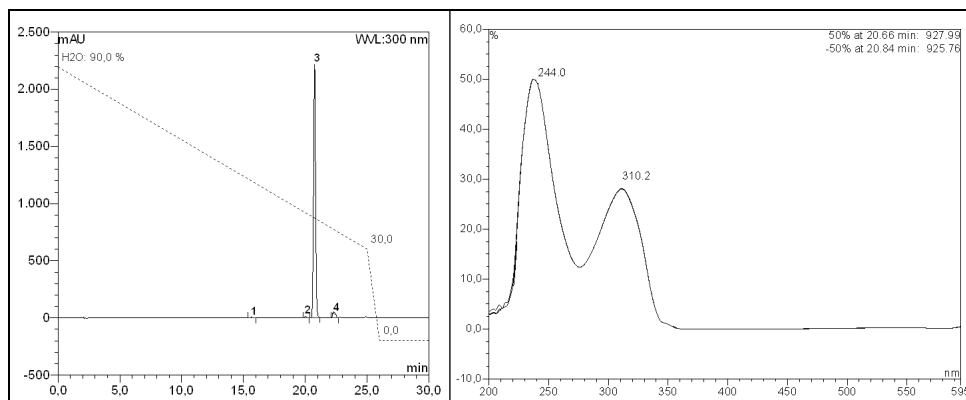


Abb. 8.1.6 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **71**•NEt₃: Lösemittelgradient 10%–100% MeOH + 0.05% NEt₃; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 20.76 min, Reinheit: 300 nm = 92%, 270 nm = 90%.

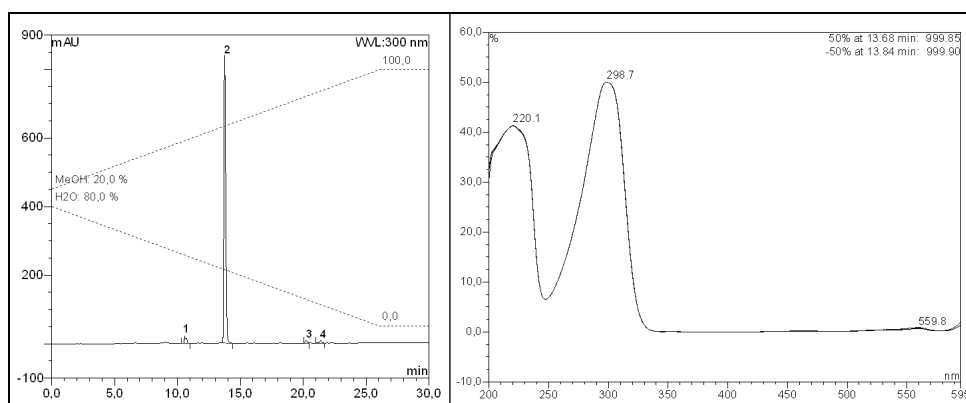


Abb. 8.1.7 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **72**•TFA: Lösemittelgradient 20%–100% MeOH + 0.05% TFA; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 13.75 min, Reinheit: 300 nm = 92%, 270 nm = 90%.

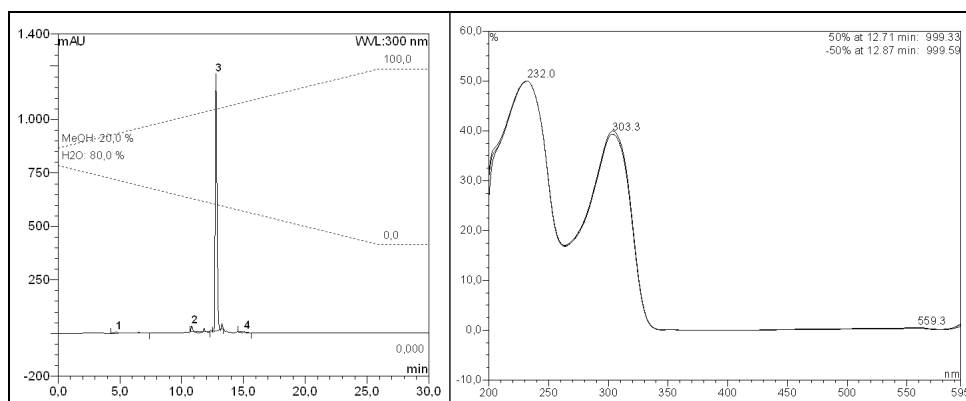


Abb. 8.1.8 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **120**•TFA: Lösemittelgradient 20%–100% MeOH + 0.05% TFA; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 12.77 min, Reinheit: 300 nm = 97%, 270 nm = 95%.

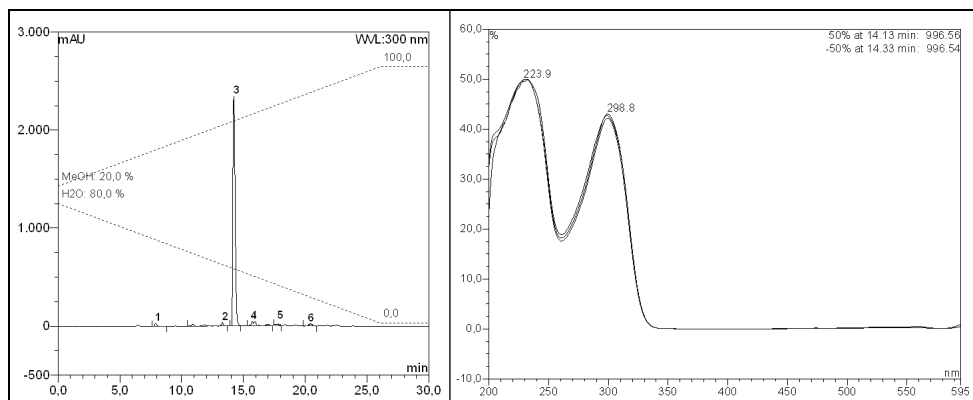


Abb. 8.1.9 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **121**•TFA: Lösemittelgradient 20%–100% MeOH + 0.05% TFA; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 14.22 min, Reinheit: 300 nm = 90%, 270 nm = 90%.

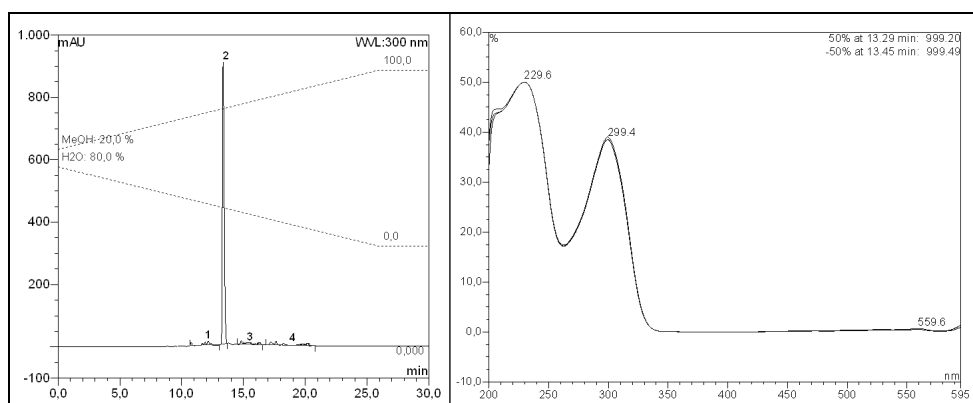


Abb. 8.1.10 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **122**•TFA: Lösemittelgradient 20%–100% MeOH + 0.05% TFA; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 13.35 min, Reinheit: 300 nm = 91%, 270 nm = 90%.

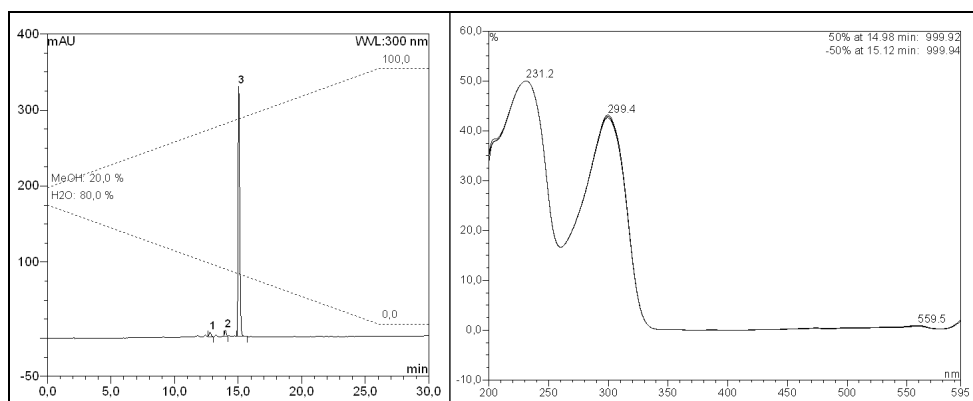


Abb. 8.1.11 HPLC-Reinheitsanalyse der Verbindung **123**•TFA: Lösemittelgradient 20%–100% MeOH + 0.05% TFA; Laufzeit = 30 Minuten bei einem Fluss von 0.43 ml/min, R_f = 15.04 min, Reinheit: 300 nm = 96%, 270 nm = 93%.

8.2 Messergebnisse der DOSY-NMR Experimente

8.2.1 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung 67

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	3.22 – 3.13	$1.55 \cdot 10^{-10}$
2	2.32 – 2.20	$1.51 \cdot 10^{-10}$
3	1.51 – 1.42	$1.51 \cdot 10^{-10}$
4	1.39 – 1.29	$1.47 \cdot 10^{-10}$
5	0.94 – 0.86	$1.49 \cdot 10^{-10}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K

8.2.2 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung 67·H⁺

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	12.52 – 12.48	$1.84 \cdot 10^{-10}$
2	12.37 – 12.32	$1.72 \cdot 10^{-10}$
3	8.34 – 8.29	$1.72 \cdot 10^{-10}$
4	3.27 – 3.20	$1.74 \cdot 10^{-10}$
5	2.32 – 2.28	$1.73 \cdot 10^{-10}$
6	1.38 – 1.29	$1.72 \cdot 10^{-10}$
7	0.93 – 0.87	$1.73 \cdot 10^{-10}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K

8.2.3 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung Zwitterions 71

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	7.29 – 7.23	$1.46 \cdot 10^{-10}$
2	7.20 – 7.14	$1.41 \cdot 10^{-10}$
3	2.44 – 2.41	$1.45 \cdot 10^{-10}$
4	1.18 – 1.11	$1.40 \cdot 10^{-10}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K

8.2.4 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung 101

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	15.12 – 15.06	$1.08 \cdot 10^{-10}$
2	12.60 – 12.54	$1.11 \cdot 10^{-10}$
3	7.17 – 7.11	$1.12 \cdot 10^{-10}$
4	3.94 – 3.85	$1.20 \cdot 10^{-10}$
5	3.13 – 3.05	$1.15 \cdot 10^{-10}$
6	2.31 – 2.24	$9.40 \cdot 10^{-11}$
7	2.17 – 2.10	$1.09 \cdot 10^{-10}$
8	1.93 – 1.85	$1.16 \cdot 10^{-10}$
9	1.77 – 1.67	$9.60 \cdot 10^{-11}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K

8.2.5 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung 101·H⁺

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	12.70 – 12.65	$1.08 \cdot 10^{-10}$
2	12.32 – 12.24	$1.09 \cdot 10^{-10}$
3	8.85 – 8.73	$1.19 \cdot 10^{-10}$
4	8.49 – 8.40	$1.20 \cdot 10^{-10}$
5	8.39 – 8.31	$1.15 \cdot 10^{-10}$
6	3.33 – 3.26	$1.19 \cdot 10^{-10}$
7	2.29 – 2.26	$1.15 \cdot 10^{-10}$
8	1.76 – 1.70	$1.18 \cdot 10^{-10}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K**8.2.6 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung 103**

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	15.30 – 15.25	$1.16 \cdot 10^{-10}$
2	15.21 – 15.16	$1.11 \cdot 10^{-10}$
3	12.64 – 12.55	$1.14 \cdot 10^{-10}$
4	7.38 – 7.32	$1.20 \cdot 10^{-10}$
5	7.32 – 7.26	$1.09 \cdot 10^{-10}$
6	5.13 – 5.04	$1.14 \cdot 10^{-10}$
7	3.98 – 3.90	$1.19 \cdot 10^{-10}$
8	3.17 – 3.11	$1.13 \cdot 10^{-10}$
9	2.91 – 2.87	$1.16 \cdot 10^{-10}$
10	2.20 – 2.12	$1.14 \cdot 10^{-10}$
11	1.78 – 1.70	$1.11 \cdot 10^{-10}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K**8.2.7 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung 102**

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	3.27 – 3.14	$8.11 \cdot 10^{-11}$
2	2.29 – 2.20	$8.34 \cdot 10^{-11}$
3	1.63 – 1.54	$8.22 \cdot 10^{-11}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K**8.2.8 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung 129**

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	8.51 – 8.40	$9.79 \cdot 10^{-11}$
2	8.24 – 8.12	$9.76 \cdot 10^{-11}$
3	8.12 – 8.96	$8.98 \cdot 10^{-11}$
4	2.42 – 2.27	$9.61 \cdot 10^{-11}$
5	1.99 – 1.78	$9.33 \cdot 10^{-11}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K

8.2.9 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung 130

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	15.60 – 15.54	$2.17 \cdot 10^{-10}$
2	13.71 – 13.66	$1.44 \cdot 10^{-10}$
3	11.07 – 11.01	$6.38 \cdot 10^{-11}$
4	10.89 – 10.84	$1.31 \cdot 10^{-10}$
5	9.00 – 8.92	$7.27 \cdot 10^{-11}$
6	8.81 – 8.73	$6.67 \cdot 10^{-11}$
7	8.64 – 8.55	$7.78 \cdot 10^{-11}$
8	8.45 – 8.40	$1.19 \cdot 10^{-10}$
9	8.39 – 8.34	$1.46 \cdot 10^{-10}$
10	8.25 – 8.19	$1.16 \cdot 10^{-10}$
11	4.98 – 4.91	$6.93 \cdot 10^{-11}$
12	4.87 – 4.85	$7.56 \cdot 10^{-11}$
13	4.37 – 4.32	$9.09 \cdot 10^{-11}$
14	3.55 – 3.47	$7.74 \cdot 10^{-11}$
15	3.40 – 3.31	$5.98 \cdot 10^{-11}$
16	3.19 – 3.16	$1.44 \cdot 10^{-10}$
17	2.98 – 2.87	$6.77 \cdot 10^{-11}$

DMSO- D_6 ; 5 mm; 500 MHz, T = 298 K**8.2.10 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung *trans*-131**

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	10.29 – 10.23	$5.07 \cdot 10^{-11}$
2	7.86 – 7.76	$5.14 \cdot 10^{-11}$
3	3.29 – 3.23	$6.50 \cdot 10^{-11}$
4	2.48 – 2.44	$5.63 \cdot 10^{-11}$
5	2.29 – 2.22	$5.08 \cdot 10^{-11}$
6	1.87 – 1.80	$5.28 \cdot 10^{-11}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K**8.2.11 Signalabhängige Diffusionskoeffizienten D der Verbindung *cis*-131**

Nummer des Signals	Verschiebungsbereich [ppm]	Diffusionskoeffizienten [m^2/s]
1	10.07 – 10.00	$6.16 \cdot 10^{-11}$
2	7.57 – 7.50	$6.06 \cdot 10^{-11}$
3	6.85 – 6.79	$6.17 \cdot 10^{-11}$
4	2.48 – 2.44	$5.63 \cdot 10^{-11}$
5	2.29 – 2.22	$5.08 \cdot 10^{-11}$
6	1.87 – 1.80	$5.28 \cdot 10^{-11}$

DMSO- D_6 ; 10 mm; 500 MHz, T = 298 K

8.3 Bestimmung der ϵ_a - und K -Werte

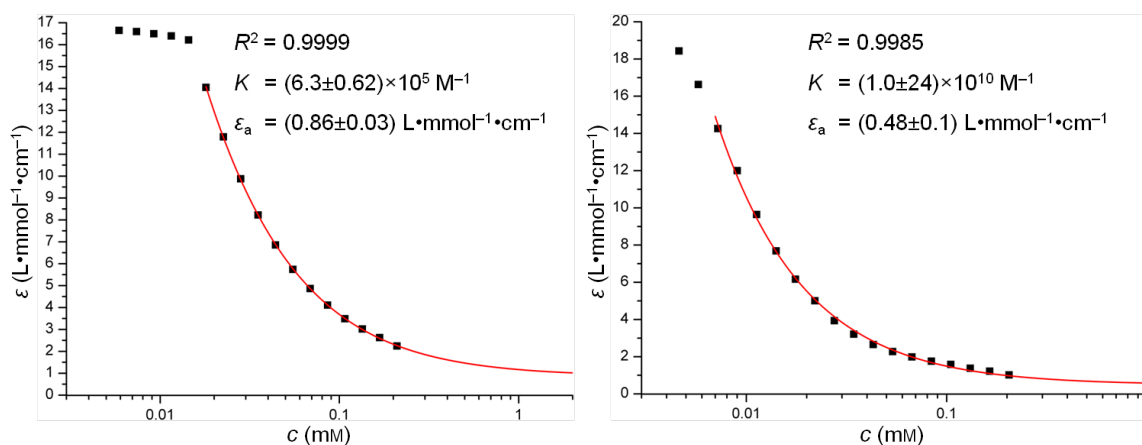


Abb. 8.3.1 Iterativen Anpassung der Messdaten der UV-Verdünnungsreihe von Verbindung **68** (links) und Verbindung **70** (rechts) an die Formel F.7 zur Ermittlung der ϵ_a - und K -Werte.

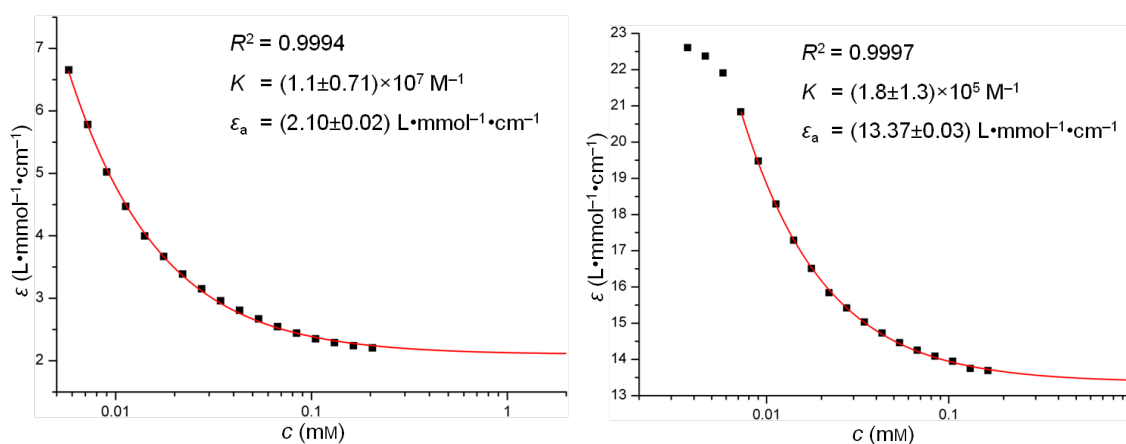


Abb. 8.3.2 Iterativen Anpassung der Messdaten der UV-Verdünnungsreihe von Verbindung **71** (links) und Verbindung **72** (rechts) an die Formel F.7 zur Ermittlung der ϵ_a - und K -Werte.

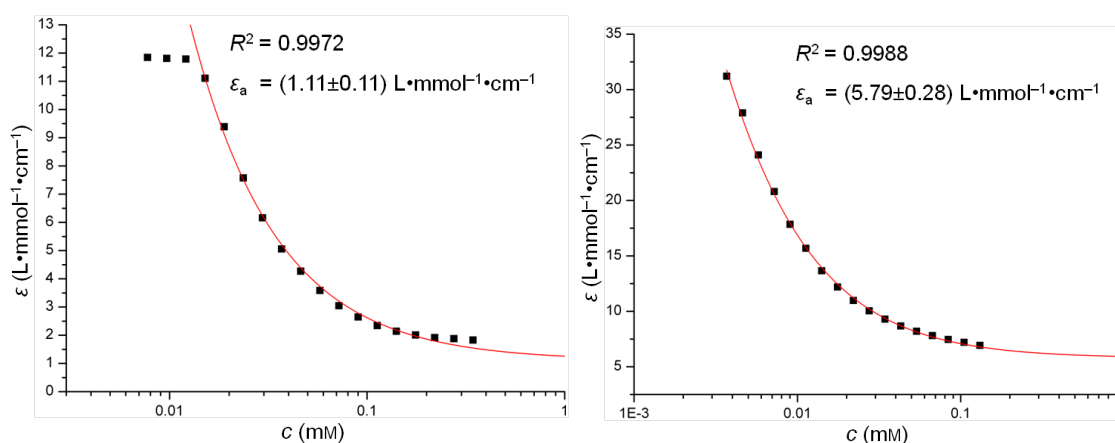


Abb. 8.3.3 Iterativen Anpassung der Messdaten der UV-Verdünnungsreihe von Verbindung **101** (links) und Verbindung **103** (rechts) an die Formel F.7 zur Ermittlung der ϵ_a - und K -Werte.

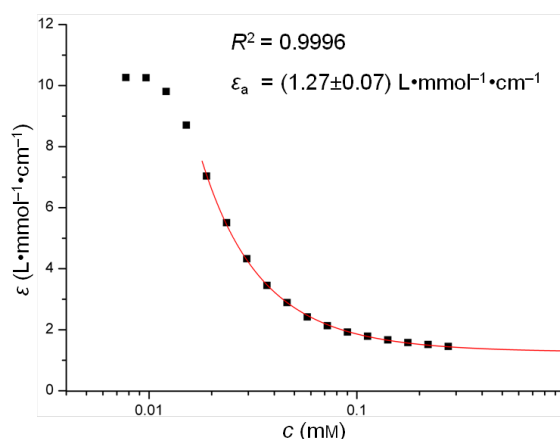


Abb. 8.3.4 Iterativen Anpassung der Messdaten der UV-Verdünnungsreihe von Verbindung **102** an die Formel F.7 zur Ermittlung des ϵ_a - und K-Wertes.

8.4 AFM-Aufnahmen

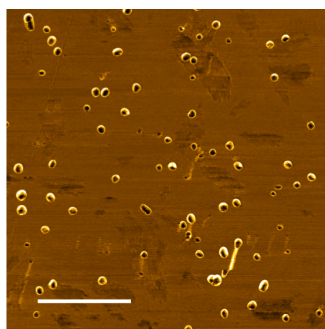


Abb. 8.4.1 Korrespondierendes Phasenbild der AFM-Aufnahme einer 10 mM Lösung des Zwitterions **72** (Maßstabsbalken = 2 μm).

8.6 Abkürzungsverzeichnis

α	Grad der Aggregation	cm	Zentimeter
ϵ	(UV-Messungen): molarer Extinktionskoeffizient	c_t	totale Konzentration der Monomere
ϵ	Dielektrizitätskonstante	$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
σ	Grad der Kooperativität	CD	Circular dichroism
ϕ	Anteil der aggregierten Monomere	CD	(Molekülbezeichnung): β -Cyclodextrinen
Abb.	Abbildung	CH	Cyclohexan
abs	Absolutiert	Cl-HOBt	6-Chloro-1-Hydroxy-1H- Benzotriazole
AFM	Raster Kraft Mikroskopie	COSY	correlation spectroscopy
Boc	tert-Butyloxycarbonyl	d	(NMR): duplett
Bn	Benzyl	DC	Dünnschichtchromatographie
br.s	breites Singulett	DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
bzw.	beziehungsweise	DCM	Dichlormethan
c	Konzentration	DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimid
c_k	kritische Konzentration	DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
ca.	zirka	DMA	Dimethylamin

DMF	N,N'-Dimethylformamid	m	(NMR): multiplett
DMSO	Dimethylsulfoxid	ml	Milliliter
DOSY	diffusion ordered spectroscopy	M	molar
DP_w	Grades der Polymerisierung	Me	Methyl
EE	Essigester	min.	mindestens
EM	Effektive Molarität	Min	Minuten
ESI	Elektrospray Ionisation	MBG	Mono-bocgeschütztes Guanidin
Et	Ethyl	Mebip	2,6-Di-(1'-methylbenzimidazolyl)-pyridin
et al.	und andere		
exp	exponentiell		
F	Bindungsstärke	MHz	Megahertz
FT-IR	Fourier-Transformation-Infrarotspektroskopie	MS	Massenspektrometrie
g	Gramm	m/z	Masse pro Ladung
ΔG°	freie Standardenthalpie	NaOAc	Natriumacetat
ges.	gesättigt	NOESY	nuclear overhauser enhancement spectroscopy
Gua	Guanidin	NMM	N-Methylmorpholin
ΔH	Aggregationsenthalpie	NMR	Kernresonanzspektroskopie
HB	Diisopropylethylamin	NP	Nebenprodukt
HBC	Hexa-peri-Hexabenzocoronene	Nr.	Nummer
HCTU	5-Chloro-1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-benzotriazolium-oxidhexafluorophosphat	Ph	Phenyl
HEEDTA	N-(2-Hydroxyethyl)-ethylendiamintetraessigsäure	ppm	parts per million
HOAc	Essigsäure	PDI	Perylendiimid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	PEG	Polyethylenglycol
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie	PFG	Feldgradienten-NMR
HR-MS	Hochauflösende Massenspektroskopie	PNIPAM	Poly(N-Isopropylacrylamiden)
HSQC	heteronuclear single quantum coherence	PyBOP	Benzotriazol-(1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
Hz	Hertz	OPE	Oligophenylene-Ethinen
i	Anzahl der Aggregationsschritte	q	(NMR): quartett
iPr	iso-Propyl	QND	Chinolin
IR	Infrarotspektroskopie	quant.	quantitativ
J	Joule	r	Radius
J	(NMR): Kopplungskonstante	R	Boltzmann-Konstante
k	kilo	R	(chemische Formel): Rest
K	Kelvin	R_f	Retentionsfaktor
K	Bindungskonstante	RP	reversed phase
KMK	kritische Mizellenkonzentrationen	rps	rounds per second
KPK	kritische Polymerisierungskonzentration	RT	Raumtemperatur
L	Liter	s	Sekunde
LCST	untere kritische Löslichkeitstemperatur	s	(IR): strong
Lsg.	Lösung	s	(NMR): singulett
m	Meter	SEM	Sekundär Elektronen Mikroskopie
m	(IR): medium	Schmp.	Schmelzpunkt
		SHIM	Scanning Helium Ion Microscope
		t	(NMR): triplett
		T	Temperatur
		T_e	Elongationstemperatur
		T_k	kritische Temperatur
		T_m	konzentrationsabhängige Schmelztemperatur

TEG	Triethylenglycol	UV	Ultraviolett-Spektroskopie
TEM	Transmission Elektronen Mikroskopie	V	Volt
TFA	Trifluoressigsäure	v/v	Volumenanteil
THF	Tetrahydrofuran	w	(IR): weak
		wt%	Gewichtsprozent
		z.B.	zum Beispiel

8.7 Literaturverzeichnis

- [1] Artikel: „Römpf Online 3.6“, Thieme Chemistry, **2010**, URL: <http://www.roempp.com>.
- [2] Artikel: „Bakelit“, Wikipedia, **2012**, URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Bakelit>.
- [3] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [4] M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Organische Chemie, Grundlagen, Mechanismen, bioorganische Anwendungen*, Spektrum, Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg-Berlin-Oxford, **1995**.
- [5] K. Peter, C. Vollhardt, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [6] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [7] C. Schmuck, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2397–2403.
- [8] C. Schmuck, W. Wienand, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 452–459.
- [9] T. Q. Nguyen, R. Martel, P. Avouris, M. L. Bushey, L. Brus, C. Nuckolls, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5234–5242.
- [10] T. Q. Nguyen, R. Martel, M. Bushey, P. Avouris, A. Carlsen, C. Nuckolls, L. Brus, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 1515–1532.
- [11] S. Smulders, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 606–611.
- [12] F. Aparicio, F. Vicente, L. Sánchez, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8356–8358.
- [13] H. D. Dörfler, *Grenzflächen- und Kolloidchemie*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [14] K. Holmberg, B. Jönsson, B. Kronberg, B. Lindman, *Surfactants and Polymers in Aqueous Solution*, John Wiley & Sons, Chichester, U.K., **2003**.
- [15] H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, 53, 1073–1085.
- [16] A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2005**, 3245–3258.
- [17] F. Gröhn, K. Klein, K. Koyanov, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, 31, 75–80.
- [18] M. M. J. Smulders, M. M. L. Nieuwenhuizen, T. F. A. de Greef, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 362–367 (supporting info).
- [19] T. F. A. De Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolfs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 5687–5754.
- [20] M. M. J. Smulders, M. M. L. Nieuwenhuizen, T. F. A. de Greef, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 362–367.
- [21] H. Jacobson, W. H. Stockmayer, *J. Chem. Phys.* **1950**, 18, 1600–1606.

- [22] G. Ercolani, L. Mandolini, P. Mencarelli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3901–3908.
- [23] C. C. Chen, E. E. Dormidontova, *Macromolecules* **2004**, *37*, 3905–3917.
- [24] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **2004**.
- [25] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, U.K, **2009**.
- [26] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2446–2492.
- [27] W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008–2010.
- [28] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2810–2819.
- [29] T. J. Murray, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 4010–4011.
- [30] F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 6761–6769.
- [31] K. Kurz, M. W. Göbel, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1967–1979.
- [32] F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609–1646.
- [33] C. Schmuck, *Chem. Commun.* **1999**, 843–844.
- [34] C. Schmuck, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2397–2403.
- [35] C. Schmuck, W. Wienand, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 452–459.
- [36] B. T. Storey, W. W. Sullivan, C. L. Moyer, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3118–3120.
- [37] A. Gossauer, *Die Chemie der Pyrrole*, Springer Verlag, Berlin, **1974**.
- [38] B. J. B. Folmer, R. P. Sijbesma, R. M. Versteegen, J. A. J. van der Rijt, E. W. Meijer, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 874–878.
- [39] M. Krekhova, T. Lang, R. Richter, H. Schmalz, *Langmuir* **2010**, *26*, 19181–19190.
- [40] A. Lendlein, S. Kelch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2034–2057.
- [41] A. Lendlein, H. Jiang, O. Jünger, R. Langer, *Nature* **2005**, *434*, 879–882.
- [42] S. D. Bergman, F. Wudl, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 41–62.
- [43] J. A. Syrett, C. R. Becer, D. M. Haddleton, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 978–987.
- [44] M. Brennan, *Chemical and Engineering News* **2001**, *79*, 5–6.
- [45] H. Tobushi, S. Hayashi, K. Hoshio, Y. Ejiri, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2008**, *9*, 15009.
- [46] F. Rakotondradany, M. A. Whitehead, A. M. Lebus, H. F. Sleiman, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4771–4780.
- [47] M. M. Russew, S. Hecht, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3348–3360.
- [48] S. Yagai, A. Kitamura, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1520–1529.
- [49] L. Liang-shi Li, H. Jiang, B. W. Messmore, S. R. Bull, S. I. Stupp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5873–5876.
- [50] M. Alemani, M. V. Peters, S. Hecht, K. H. Rieder, F. Moresco, L. Grill, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14446–14447.
- [51] M. Alemani, S. Selvanathan, F. Ample, M. V. Peters, K. H. Rieder, F. Moresco, C. Joachim, S. Hecht, L. Grill, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 10509–10514.

- [52] Y. Wang, P. Han, H. Xu, Z. Wang, X. Zhang, A. V. Kabanov, *Langmuir* **2010**, *26*, 709–715.
- [53] T. Kunitake, N. Nakashima, M. Shimomura, Y. Okahata, K. Kano, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6642–6644.
- [54] Y. Orihara, A. Matsumura, Y. Saito, N. Ogawa, T. Saji, A. Yamaguchi, H. Sakai, M. Abe, *Langmuir* **2001**, *17*, 6072–6076.
- [55] M. M. Russew, S. Hecht, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3348–3360.
- [56] S. Yagai, A. Kitamura, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1520–1529.
- [57] M. M. L. Nieuwenhuizen, T. F. A. de Greef, R. L. J. van der Bruggen, J. M. J. Paulusse, W. P. J. Appel, M. M. J. Smulders, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1601–1612.
- [58] F. García, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3138–3146.
- [59] F. García, F. Aparicio, M. Marenchino, R. Campos-Olivas, L. Sánchez, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4264–4267.
- [60] Y. Qiu, K. Park, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *53*, 321–339.
- [61] T. Hu, Y. You, C. Pan, C. Wu, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 6659–6662.
- [62] Y. Z. You, D. Oupický, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 98–105.
- [63] N. M. Green, *Biochem. J.* **1963**, *89*, 585–591.
- [64] A. Llanes-Pallas, C. A. Palma, L. Piot, A. Belbakra, A. Listorti, M. Prato, P. Samori, N. Armaroli, D. Bonifazi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 509–520.
- [65] Y. Liu, Y. Yu, J. Gao, Z. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6576–6579.
- [66] Z. Niu, F. Huang, H. W. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2836–2839.
- [67] C. Schmuck, T. Rehm, F. Gröhn, K. Klein, F. Reinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1430–1431.
- [68] C. Schmuck, T. Rehm, K. Klein, F. Gröhn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1693–1697.
- [69] F. García, G. Fernández, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6740–6747.
- [70] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **2004**.
- [71] J. P. Hill, W. Jin, A. Kosaka, T. Fukushima, H. Ichihara, T. Shimomura, K. Ito, T. Hashizume, N. Ishii, T. Aida, *Science* **2004**, *304*, 1481–1483.
- [72] G. Fernández, F. García, L. Sánchez, *Chem. Commun.* **2008**, 6567–6569.
- [73] S. Smulders, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 606–611.
- [74] F. Helmich, C. C. Lee, M. M. L. Nieuwenhuizen, J. C. Gielen, P. C. M. Christianen, A. Larsen, G. Fytas, P. E. L. G. Leclère, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 3939–3942.
- [75] F. Helmich, C. C. Lee, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16753–16755.
- [76] F. Gröhn, K. Klein, S. Brand, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6866–6869.
- [77] J. K. H. Hui, M. J. MacLachlan, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7310–7319.
- [78] U. Kiehne, T. Weilandt, A. Lützen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1283–1286.

- [79] A. Lützen, M. Hapke, J. Griep-Raming, D. Haase, W. Saak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2086–2089.
- [80] G. Golubkov, H. Weissman, E. Shirman, S. G. Wolf, I. Pinkas, B. Rybtchinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 926–930.
- [81] T. Kunitake, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 692–710.
- [82] T. Sagawa, S. Chowdhury, M. Takafuji, H. Ihara, *Macromol. Symp.* **2006**, *237*, 28–38.
- [83] I. Yamaguchi, H. Mitsuno, *Macromolecules* **2010**, *43*, 9348–9354.
- [84] A. Ossenbach, H. Rügger, A. Zhang, K. Fischer, A. D. Schlüter, M. Schmidt, *Macromolecules* **2009**, *42*, 8781–8793.
- [85] J. K. H. Hui, P. D. Frischmann, C. H. Tso, C. A. Michal, M. J. MacLachlan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2453–2460.
- [86] M. Burnworth, T. Liming, K. Justin R., D. Andrew J., F. L. Beyer, G. L. Fiore, S. J. Rowan, C. Weder, *Nature* **2011**, *472*, 334–338.
- [87] E. Fischer, *Berichte d. D. Chem. Gesellschaft* **1894**, *27*, 673–679.
- [88] E. Krieg, E. Shirman, H. Weissman, E. Shimoni, S. G. Wolf, I. Pinkas, B. Rybtchinski, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14365–14373.
- [89] E. Krieg, H. Weissman, E. Shirman, E. Shimoni, B. Rybtchinski, *Nature Nanotech* **2011**, *6*, 141–146.
- [90] F. Gröhn, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 2295–2301.
- [91] C. Schmuck, T. Rehm, L. Geiger, M. Schäfer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6162–6170.
- [92] Y. S. Su, J. W. Liu, Y. Jiang, C. F. Chen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 2435–2441.
- [93] I. Willerich, F. Gröhn, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9112–9116.
- [94] P. R. Ashton, I. Baxter, S. J. Cantrill, M. C. T. Fyfe, P. T. Glink, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1294–1297.
- [95] P. R. Ashton, I. W. Parsons, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. W. White, D. J. Williams, R. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1913–1916.
- [96] H. W. Gibson, N. Yamaguchi, Z. Niu, J. W. Jones, C. Slebodnick, A. L. Rheingold, L. N. Zakharov, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2010**, *48*, 975–985.
- [97] S. Dong, Y. Luo, X. Yan, B. Zheng, X. Ding, Y. Yu, Z. Ma, Q. Zhao, F. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1905–1909.
- [98] M. I. Katsnelson, A. Fasolino, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 30–32.
- [99] J. H. Fuhrhop, U. Liman, V. Koesling, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6840–6845.
- [100] T. Rehm, V. Stepanenko, X. Zhang, F. Würthner, F. Gröhn, K. Klein, C. Schmuck, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1469–1472.
- [101] F. Rodler, J. Linders, T. Fenske, T. Rehm, C. Mayer, C. Schmuck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8747–8750.
- [102] G. Gröger, V. Stepanenko, F. Würthner, C. Schmuck, *Chem. Commun.* **2009**, 698–700.
- [103] G. Gröger, W. Meyer-Zaika, C. Böttcher, F. Gröhn, C. Ruthard, C. Schmuck, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 9861–9871.
- [104] B. J. Ravoo, R. Darcy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4324–4326.

- [105] J. Voskuhl, T. Fenske, M. C. A. Stuart, B. Wibbeling, C. Schmuck, B. J. Ravoo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8300–8306.
- [106] V. Bickert, *Neue künstliche Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptoren zur Komplexierung von Oxo-Anionen in Wasser*, Dissertation, Würzburg, **2008**.
- [107] T. H. Rehm, *A Guide to Supramolecular Assemblies in Polar Solutions From Nanometre-Sized Cyclic Dimer to Large Vesicular Structures*, Dissertation, Würzburg, **2008**.
- [108] M. T. Fenske, *Synthesen neuer Monomere für supramolekulare Oligomere auf Basis von Guanidiniocarbonylpyrrol-carboxylat – Zwitterionen*, Diplomarbeit, Würzburg, **2007**.
- [109] C. Schmuck, V. Bickert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4579–4581.
- [110] Nicht veröffentlichte Ergebnisse der Dissertation von T. Fenske.
- [111] F. E. K. Rodler, *Selbstassoziation-Aminosäure-basierter Zwitterionen*, Diplomarbeit, Würzburg, **2010**.
- [112] F. Rodler, J. Linders, T. Fenske, T. Rehm, C. Mayer, C. Schmuck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8747–8750.
- [113] C. Schmuck, T. Rehm, L. Geiger, M. Schäfer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6162–6170.
- [114] F. Rodler, W. Sicking, C. Schmuck, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7953.
- [115] N. S. Walden, *Neue zwitterionische Halbschalen als Bausteine für supramolekulare Kapseln*, Dissertation, Würzburg, **2009**.
- [116] M. Merschky, *From Small Molecules Towards Supramolecular Dendrimers*, Dissertation, Duisburg-Essen, **2010**.
- [117] J. Voskuhl, T. Fenske, M. C. A. Stuart, B. Wibbeling, C. Schmuck, B. J. Ravoo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8300–8306.
- [118] G. Gröger, W. Meyer-Zaika, C. Böttcher, F. Gröhn, C. Ruthard, C. Schmuck, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 9861–9871.
- [119] M. Merschky, M. Wyszogrodzka, R. Haag, C. Schmuck, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14242–14246.
- [120] C. Schmuck, D. Rupprecht, C. Urban, N. Walden, *Synthesis* **2006**, 89–96.
- [121] Nicht veröffentlichte Ergebnisse der Dissertation von M. Merschky.
- [122] D. L. Holmes, D. A. Lightner, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1607–1622.
- [123] J. F. Sanz-Cervera, R. Blasco, J. Piera, M. Cynamon, I. Ibáñez, M. Murguía, S. Fustero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8988–8996.
- [124] A. Boudif, M. Momenteau, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1235.
- [125] E. B. Nikitin, S. K. Dey, D. A. Lightner, *Monatsh Chem* **2008**, *140*, 97–110.
- [126] J. Awruch, B. Frydman, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4137–4146.
- [127] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York, **1991**.
- [128] Y. Yang, M. Xue, J. F. Xiang, C. F. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12657–12663.
- [129] U. Dürig, J. Gimzewski, D. Pohl, *Phys. Rev. Lett.* **1986**, *57*, 2403–2406.

- [130] Y. Martin, C. C. Williams, H. K. Wickramasinghe, *J. Appl. Phys.* **1987**, *61*, 4723–4729.
- [131] G. Meyer, N. M. Amer, *Appl. Phys. Lett.* **1988**, *53*, 2400–2402.
- [132] L. Jiao, E. Hao, M. G. H. Vicente, K. M. Smith, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8119–8122.
- [133] A. Heinemann, *Bausteine für supramolekulare Polymere*, Bachelorarbeit, Essen, **2010**.
- [134] F. Würthner, C. Thalacker, S. Diele, C. Tschierske, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2245–2253.
- [135] Artikel: „2.5.2 Effect of the tip curvature radius and cone angle“, NT-MDT, **2012**
URL: <http://www.ntmdt.com/spm-basics/view/effect-tip-radius-cone-angle>.
- [136] A. Ajayaghosh, R. Varghese, S. Mahesh, V. K. Praveen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7729–7732.
- [137] H. v. Berlepsch, E. Brandenburg, B. Koks, C. Böttcher, *Langmuir* **2010**, *26*, 11452–11460.
- [138] K. W. K. Tong, S. Dehn, J. E. A. Webb, K. Nakamura, F. Braet, P. Thordarson, *Langmuir* **2009**, *25*, 8586–8592.
- [139] J. Curtis, D. K. Dalling, D. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 136–142.
- [140] C. Schmuck, T. Rehm, K. Klein, F. Gröhn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1693–1697.
- [141] Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Möller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564–584.
- [142] T. Seki, S. Yagai, T. Karatsu, A. Kitamura, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3328–3335.
- [143] F. Rakotondradany, M. A. Whitehead, A. M. Lebus, H. F. Sleiman, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4771–4780.
- [144] S. Yagai, T. Nakajima, T. Karatsu, K. Saitow, A. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11500–11508.
- [145] Y. Orihara, A. Matsumura, Y. Saito, N. Ogawa, T. Saji, A. Yamaguchi, H. Sakai, M. Abe, *Langmuir* **2001**, *17*, 6072–6076.
- [146] C. Wu, Z. Tang, W. Fan, W. Zhu, C. Wang, E. Somoza, N. Owino, R. Li, P. C. Ma, Y. Wang, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 139–146.
- [147] D. L. Holmes, D. A. Lightner, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1607–1622.

8.8 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist nicht in der online-Version dieser Dissertation enthalten.

8.9 Publikationsliste

- T. Fenske, H.-G. Korth, A. Mohr, C. Schmuck, *Chem. Eur. J.* **2011**, DOI: 10.1002/chem.201102435.
- F. Rodler, J. Linders, T. Fenske, T. Rehm, C. Mayer, C. Schmuck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8747–8750.
- J. Voskuhl, T. Fenske, M. C. A. Stuart, B. Wibbeling, C. Schmuck, B. J. Ravoo, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 8300–8306.
- O. Seiler, C. Burschka, T. Fenske, D. Troegel, R. Tacke, *Inorg. Chem* **2007**, 46, 5419–5424.

8.10 Präsentationen

- [Vortrag]: Neujahrskolloquium der Universität Duisburg-Essen, Deutschland, Fachbereich Chemie, **Januar 2012**.
„Schaltbare supramolekulare Nanostrukturen“
- [Posterbeitrag]: T. Fenske, C. Schmuck, CeNIDE Vollversammlung, Essen, Deutschland, **Oktober 2011**.
„Hierarchical Self-Assembly of a Self-Complementary Zwitterion into Different Nanostructures“
- [Posterbeitrag]: T. Fenske, C. Schmuck, 1st SupraChem, Essen, Deutschland, **Februar 2011**.
„Supramolecular rod formation based on guanidiniocarbonyl pyrrole carboxylate zwitterions“
- [Posterbeitrag]: T. Fenske, C. Schmuck, V. Stepanenko, F. Würthner; 2nd EuCheMS Chemistry Congress, Turin, Italien, **September 2008**.
„Conceptual Design of Supramolecular Polymers based on Guanidiniocarbonyl Pyrrole Carboxylate Zwitterions“